Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Beziehungen zwischen der Hämoglobin A_1 - Konzentration und Variablen der oralen Glucosebelastung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ESTHER-ISOLDE GÖTZ geb. Krapf
aus Esslingen

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Beziehungen zwischen der Hämoglobin A_1 - Konzentration und Variablen der oralen Glucosebelastung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ESTHER-ISOLDE GÖTZ geb. Krapf
aus Esslingen

1983

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. D. Luft
2. Berichterstatter: Professor Dr. V. Hempel

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Heterogenität der menschlichen Hämoglobine	2
1.2. Strukturaufklärung der "minor components"	4
1.2.1. HbA_{1c}	4
1.2.2. HbA_{1a}, HbA_{1b}	5
1.3. Biosynthese der "minor components"	6
1.3.1. HbA_{1c}	6
1.3.2. Andere "minor components"	8
1.4. Funktionelle Eigenschaften von HbA_{1c} und von anderen "minor components"	8
1.5. HbA_1 - ein Modell für die Entstehung diabetischer Spätkomplikationen	9
1.6. HbA_1 und Diabetes mellitus	10
2. METHODIK	14
2.1. Patientenauswahl	14
2.2. Vorbehandlung	14
2.3. Einverständniserklärung	14
2.4. Durchführung der Untersuchung	15
2.4.1. Vorbereitungen und Testbedingungen	15
2.4.2. Versuchsablauf	15
2.4.3. Aufarbeitung des Blutes	16
2.4.3.1. Insulin und C-Peptid	16
2.4.3.2. HbA_1	17
2.4.3.3. Blutzucker	17
2.5. Materialien und Meßmethoden	18
2.5.1. Blutzucker	18
2.5.2. Insulin	19
2.5.3. C-Peptid	21
2.5.4. HbA_1	22
2.5.5. Ergänzungen	24
2.6. Auswertung der Daten	25
2.6.1. Erhebungsbogen	25
2.6.2. Statistische Methoden	25

3. ERGEBNISSE 26
3.1. Altersverteilung der Patienten 26
3.2. Körpergröße und -gewicht 27
3.3. Blutzucker 30
3.3.1. Nüchternwerte 30
3.3.2. Blutzuckerverlauf während eines oGTT 33
3.3.3. Gesamtflächen unter den Kurven und Reaktionsflächen 38
3.4. Insulin 40
3.4.1. Nüchternwerte 40
3.4.2. Insulinverlauf während eines oGTT 43
3.4.3. Gesamtflächen unter den Kurven und Reaktionsflächen 49
3.5. C-Peptid 51
3.5.1. Nüchternwerte 51
3.5.2. C-Peptidverlauf während eines oGTT 54
3.5.3. Gesamtflächen unter den Kurven und Reaktionsflächen 58
3.6. HbA_1 59
3.6.1. Nüchternwerte 59
3.6.2. HbA_1-Verlauf während eines oGTT 64
3.6.3. Gesamtflächen unter den Kurven und Reaktionsflächen 67
3.6.4. Korrelationen zwischen HbA_1 und verschiedenen Parametern eines oGTT 67

4. DISKUSSION 71
4.1. Ergebnisse der HbA_1-Bestimmung 71
4.1.1. Problematik der Ermittlung eines Normalwertbereiches für die HbA_1-Konzentration 72
4.1.2. HbA_1-Konzentration bei Patienten mit "subklinischem" Diabetes mellitus 74
4.1.3. HbA_1-Konzentration bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus 76
4.1.4. Abhängigkeit der HbA_1-Konzentration

von Alter, relativem Gewicht und Geschlecht 77
4.2. Beziehung zwischen der HbA_1-Konzentration und verschiedenen Parametern eines oGTT 78
4.2.1. HbA_1-Spiegel und Nüchternblutzucker 79
4.2.2. HbA_1-Spiegel und Blutzuckerwerte zu verschiedenen Zeitpunkten während eines oGTT 82
4.2.3. HbA_1-Spiegel und Flächen unter der Blutzuckerverlaufskurve während eines oGTT 83
4.2.4. HbA_1-Spiegel und Insulin- bzw. C-Peptid-Verlaufskurve während eines oGTT 84
4.3. Problematik kurzfristiger Blutzuckerschwankungen und ihrer Auswirkungen auf den HbA_1-Spiegel - Einfluß eines oGTT auf die HbA_1-Konzentration 86

5. ZUSAMMENFASSUNG 91

6. LITERATURVERZEICHNIS

7. ANHANG
Bildteil und Datenerhebungsbogen

A b k ü r z u n g e n

BZ	Blutzucker
EASD	European Association for the Study of Diabetes Epidemiologische Studiengruppe der Europäischen Diabetesgesellschaft
HbA_1	Hämoglobin A_1
mittl.	mittlere(-r,-s)
NBZ	Nüchternblutzucker
n.s.	nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$)
oGTT	oraler Glucose-Toleranztest
rel.	relative(-r,-s)

1. Einleitung

Ein trotz der Einführung von Insulin (3) in die Therapie des Diabetes mellitus immer noch bestehendes Problem ist die Entwicklung diabetischer Spätkomplikationen wie Retinopathie, Kataraktbildung, Neuropathie, Nephropathie und Makroangiopathien (koronare Herzkrankheit, Gangrän) (103).

Akute Stoffwechselentgleisungen des Diabetikers können mit Hilfe der gängigen Methoden zur Bestimmung von Blutzucker und Urinzucker sowie des Azetonspiegels erfaßt und entsprechend therapiert werden.

Rückschlüsse auf die Situation des Glucosestoffwechsels über längere Zeiträume hingegen können aus diesen Variablen nicht gezogen werden; aufgrund der niedrigen Halbwertszeit der erfaßten Variablen gestatten derartige Untersuchungsmethoden nur einen Einblick in die augenblickliche Stoffwechsellage des Patienten.

Daneben sind solche Methoden abhängig von der Zuverlässigkeit und der Mitarbeit der Patienten sowie mit Problemen der praktischen Durchführung im Alltag der Betroffenen behaftet. Auch der Einfluß von wechselnder körperlicher Aktivität, psychischen Streßsituationen, dem Vorliegen von bestimmten Grund- oder Zweiterkrankungen und der Einnahme bestimmter Medikamente setzt der Aussagekraft dieser Untersuchungsverfahren Grenzen.

Die mittlere Blutzuckerlage eines Diabetikers, die Angemessenheit der Therapieform und der Therapieerfolg - d.h. die Güte der Diabeteseinstellung schlechthin - können somit zur Zeit über einen längeren Zeitraum hinweg letztlich nicht zufriedenstellend objektiviert werden.

Daß ein kausaler Zusammenhang zwischen der Güte der Diabeteseinstellung und der Entwicklung diabetischer Spätkomplikationen zwar angenommen, aber nicht nachgewiesen ist (30, 53, 104, 118), mag nicht zuletzt an der Unzulänglichkeit der zur Verfügung stehenden Überwachungsmethoden selbst liegen.

UNIV. LÜBECK

Die Einführung der HbA_1-Bestimmung bietet Ansätze zur Verbesserung der geschilderten Situation, da der HbA_1-Spiegel, nach bisherigen Erkenntnissen weitgehend unabhängig von kurzfristigen Blutzuckerschwankungen, als Maß für den über einen Zeitraum von mehreren Wochen integrierten Blutzuckerspiegel betrachtet werden kann. Sowohl in der Verlaufs- und Therapiekontrolle bei Patienten mit pathologisch verändertem Kohlenhydratstoffwechsel als auch im Sinne einer Screening-Methode in der Primärdiagnostik des Diabetes mellitus wird die Erhebung der HbA_1-Konzentration deshalb als wesentliche Bereicherung, wenn nicht als Methode der Wahl, diskutiert (22, 41, 58, 59, 64, 65, 85, 93, 127, 141).

1.1. Heterogenität der menschlichen Hämoglobine

1955 gelang es Kunkel und Wallenius (96), menschliches Hämoglobin von gesunden Personen elektrophoretisch in eine Hauptfraktion und mehrere kleinere Fraktionen aufzutrennen. Zur gleichen Zeit fanden Morrison und Cook (111) bei säulenchromatographischen Untersuchungen drei verschieden schnell wandernde, auch quantitativ sich voneinander unterscheidende Hämoglobinfraktionen A_1, A_2 und A_3, wobei die am schnellsten wandernde Fraktion ca. 10 %, eine mittelschnell wandernde Hauptfraktion ca. 84 % und die am langsamsten wandernde Fraktion ca. 6 % der Gesamthämoglobinmenge bestritten.
Während Huisman et al. (82) sowie Gutter et al. (71) unter Verwendung von Carboxymethylcellulose als Grundlage ihrer Kationenaustauscherchromatographie die Existenz von drei verschieden schnell wandernden Hämoglobinfraktionen bestätigen konnten, fanden Huisman und Prins (79) 1956 sowie Allen et al. (2) 1958 in Untersuchungen mit Amberlite IRC-50-Säulen neben der Hauptfraktion lediglich eine schnell wandernde Fraktion, nicht jedoch langsamer wandernde Komponenten.

Allen et al. (2) gelang es im Rahmen dieser Studie, die Fraktion der "schnell wandernden Hämoglobine" in drei Einzelfraktionen aufzutrennen, die sie gegenüber der Hauptfraktion "HbA_{II}" als "HbA_{1a}, HbA_{1b} und HbA_{1c}" bezeichneten und unter dem Begriff "minor components" zusammenfaßten. Clegg und Schroeder (27) fanden 1959 darüberhinaus zwei weitere schnell wandernde Komponenten, die unmittelbar vor der Hauptfraktion erschienen und die in Fortführung der Nomenklatur von Allen et al. (2) als "HbA_{1d} und HbA_{1e}" bezeichnet wurden.

Huisman und Meyering (80) versuchten 1960 erstmals, eine einheitliche Nomenklatur für die mit verschiedenen Methoden gewonnenen Befunde zu schaffen. Weitere Arbeiten von Schnek und Schroeder (130) führten diese Bemühungen fort, kamen jedoch über eine nur bruchstückhafte Zuordnung der methodisch bedingten unterschiedlichen Ergebnisse zueinander nicht hinaus.

Bei Holmquist und Schroeder (76) findet sich darüberhinaus erstmals eine Zusammenstellung aller bis dahin für die Hauptfraktion normaler menschlicher Hämoglobine vergebener Indices: A, A_{II}, A_0 und A_1 sind Bezeichnungen, die auch in späteren Arbeiten immer wieder aufgegriffen werden und sich stets auf genuines Hämoglobin A ($\alpha_2\beta_2$) beziehen, das beim gesunden Erwachsenen einen Anteil von mehr als 90 % am Gesamthämoglobin bestreitet. Daneben existieren noch die Fraktionen HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) mit einem Anteil von 2-5 % und HbF ($\alpha_2\gamma_2$) mit einem Anteil unter 1 %.

Nach Bunn et al. (21) lassen sich die verschiedenen Hämoglobinkomponenten gesunder Erwachsener folgendermaßen zusammenfassen:

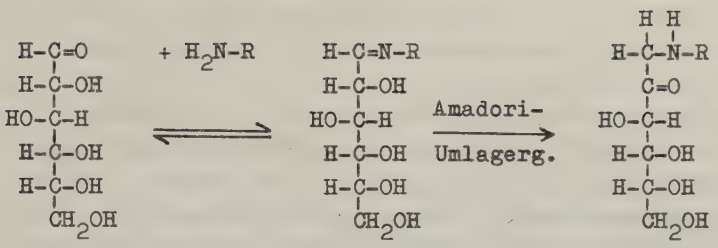
Hämoglobin A		$\alpha_2\beta_2$	> 92 %
Hämoglobin A_2		$\alpha_2\delta_2$	< 2,5 %
Hämoglobin A_{1a}	Modifikation von	$\alpha_2\beta_2$	< 1,0 %
Hämoglobin A_{1b}	Modifikation von	$\alpha_2\beta_2$	< 2,0 %
Hämoglobin A_{1c}	Modifikation von	$\alpha_2\beta_2$	< 5,0 %

Hämoglobin F	$\alpha_2\gamma_2$	< 1,0 %
Hämoglobin F_1	Modifikation von $\alpha_2\gamma_2$	< 1,0 %

1.2. Strukturaufklärung der "minor components"

1.2.1. HbA_{1c}

HbA_{1c} fand als größte Fraktion der "minor components" zunächst das größte Interesse (27 , 130).
Über massenspektroskopische Untersuchungen, Bestimmung von Molekulargewicht und Aminosäuresequenz fanden Jones et al. (84) 1963, daß es sich bei HbA_{1c} um ein Hämoglobinmolekül handelt, das sich allein durch strukturelle Besonderheiten an den N-terminalen Enden der ß-Ketten vom genuinen Hämoglobinmolekül ($\alpha_2\beta_2$) unterscheidet.
Holmquist und Schroeder (76) wiesen 1966 nach, daß HbA_{1c} ein Kondensationsprodukt aus genuinem HbA ($\alpha_2\beta_2$) und einem Aldehyd oder Ketonkörper darstellt, wobei die Bindungsstellen an den beiden N-terminalen Valin-Resten der ß-Ketten lokalisiert sind.
Ungeklärt war bei Holmquist und Schroeder (76) noch die hohe Stabilität der Verbindung, wie sie für eine Schiff' sche Base ohne stabilisierendes System ungewöhnlich war.
Bookchin und Gallop (14) fanden 1968, daß es sich bei HbA_{1c} um das Kondensationsprodukt von HbA_1 und einer Hexose handeln müsse, wobei jedoch die Anwesenheit zusätzlicher funktioneller Gruppen nicht ausgeschlossen werden konnte und eine genaue Identifizierung der Hexose noch nicht möglich war.
Dieser Schritt gelang 1975 Bunn et al.(23), die das Vorhandensein von Glucose und Mannose nachwiesen. Sie fanden außerdem, daß die relativ labile Schiff'sche Base im Laufe der Zeit aus der Aldiminform in die wesentlich stabilere Ketoaminform übergeht. Bestätigt wurden diese Ergebnisse durch Untersuchungen von Flückiger und Winterhalter (56) 1976 sowie von Koenig et al. (91) 1977.



Aldimin-Form (Schiff'sche Base)

Ketoamin-Form

Nach den Ergebnissen einer Arbeit von Gabbay et al. (59), die sich zur quantitativen Bestimmung glykosylierter Hämoglobine colorimetrischer Methoden bedienten, findet die Glykosylierung nicht nur an den N-terminalen Enden der ß-Ketten, sondern auch, allerdings nur in geringerem Ausmaß, an den N-terminalen Enden der α-Ketten sowie an den ε-Aminogruppen der Lysin-Reste an α- und ß-Ketten statt. Die Abhängigkeit dieses Vorganges von den p_K-Werten der entsprechenden Aminogruppen spielt dabei eine entscheidende Rolle (55, 6o).
Der Grad der Glykosylierung an diesen zusätzlichen Stellen korreliert nach den Angaben der Autoren hoch signifikant ($r= 0{,}72$, $p<0{,}001$) mit dem säulenchromatographisch ermittelten HbA_{1c}-Spiegel derselben Patienten.

1.2.2. HbA_{1a}, HbA_{1b}

Nach Ergebnissen von Flückiger und Winterhalter (56) enthalten alle schnell wandernden Hämoglobine mit Ausnahme von HbA_{1b} eine Zuckerkomponente.
Bunn et al. (22) gelang es ebenso wie McDonald et al. (106) mit verfeinerten chromatographischen Methoden, die HbA_{1a}-Fraktion in die beiden Komponenten HbA_{1a_1} und HbA_{1a_2} aufzutrennen.
Nach ihren Ergebnissen handelt es sich bei HbA_{1a_1} um HbA-Fructosediphosphat, bei HbA_{1a_2} um HbA - Glucose-6-phos-

phat. Darüberhinaus ergaben ihre Untersuchungen, daß HbA_{1b} und HbA_{1c} im Gegensatz zu HbA_{1a_1} und HbA_{1a_2} keine Phosphatreste enthalten.
Mit der Struktur von HbA_{1b} befaßten sich 1971 auch Winterhalter und Glatthaar (153) und fanden, daß bei HbA_{1b} die Modifikation des Moleküls zwar an der ß-Kette, nicht aber an ihrem N-terminalen Ende lokalisiert sei.
Krishnamoorthy et al. (95) diskutierten 1977 die Möglichkeit, daß bei HbA_{1b} eine Deamidierung des genuinen Hämoglobinmoleküls vorliegen könnte. Endgültig beantwortet sind die Fragen zur Struktur von HbA_{1b} jedoch nicht.

1.3. Biosynthese der "minor components"

1.3.1. HbA_{1c}

Ausgehend von der Vorstellung, daß es sich bei der Bildung von HbA_{1c} um einen Kondensationsvorgang handle (14, 76), erhob sich die Frage, zu welchem Zeitpunkt der Reifung der Erythrozyten bzw. zu welchem Zeitpunkt der Hämoglobinsynthese dieser Prozeß ablaufe und ob er einer enzymatischen Katalyse unterliege oder nur dem Massenwirkungsgesetz folge.
Schon 1966 hatten sich Holmquist und Schroeder (77) in Inkubationsversuchen mit menschlichen Retikulozyten und ^{3}H-Leucin mit diesem Problem auseinandergesetzt und die Möglichkeit einer postribosomalen Veränderung von HbA durch Glykosylierung in Erwägung gezogen.
Bunn et al. (24) zeigten mit ähnlichen Versuchen 1976 in vitro und in vivo durch Injektionen von ^{59}Fe-markiertem Transferrin, daß der Bildung von HbA_{1c} ein extrem langsamer, über die gesamte Lebensdauer der Erythrozyten ablaufender Prozeß zugrunde liege.
In diesem Sinne erhärtend können auch Ergebnisse von Horten und Huisman (78) aus dem Jahre 1965 gewertet werden, die verminderte HbA_{1c}-Spiegel bei Patienten mit verkürzter Erythrozytenlebensdauer im Rahmen hämatologischer

Grunderkrankungen beschrieben hatten.
Bestätigend sind auch Angaben von Koenig et al. (89) aus Untersuchungen mit normalen und diabetischen Mäusen sowie von Fitzgibbons et al. (54), die eine Abhängigkeit des HbA_{1c}-Spiegels vom Alter der Erythrozyten fanden.

Die Vermutung, daß es sich bei der Bildung von HbA_{1c} um einen Prozeß ohne enzymatische Katalyse handle, wurde durch eine Reihe von Arbeiten bestätigt, in denen gereinigtes HbA unter verschiedenen Bedingungen mit ^{14}C-Glucose (56), mit Glucose-6-phosphat (72) sowie verschiedenen Zwischenprodukten der Glykolyse (142) inkubiert wurde und die Bildung der sogenannten "minor components" in vitro beobachtet werden konnte.

Stevens et al. (142) fanden außerdem, daß bei physiologischer Hb-Konzentration die Bildung der "minor components" von der vorliegenden Glucosemenge abhängig ist, daß bei anderen Ausgangsbedingungen jedoch wesentlich kompliziertere kinetische Verhältnisse vorliegen.
In-vivo-Studien zur Frage der Abhängigkeit der Bildungsrate von HbA_{1c} vom Glucoseangebot im Blut bestätigen diese Beobachtung und führen mitten in die Problematik erhöhter HbA_1-Spiegel bei Patienten mit Diabetes mellitus hinein. Von Stevens et al. (142) wird außerdem berichtet, daß die Bildungsrate von HbA_{1c} von der Inkubationszeit beeinflußt wird, ein Befund, der in dieser Form auch von Dolhofer et al. (49) beschrieben wird.

Mit der in der Arbeit von Stevens et al. (142) genannten Abhängigkeit der Syntheserate vom Vorhandensein eines Phosphatrestes und einer freien Aldehyd- oder Ketogruppe an der Zuckerkomponente befaßten sich auch McDonald et al. (106), die davon ausgingen, daß die geringere Reaktionsfreudigkeit nicht phosphorylierter Glucose im Vergleich zu Glucose-6-phosphat durch eine ca. 200fach höhere Konzentration nicht phosphorylierter Glucose in

Erythrozyten ausgeglichen werde. Sie halten daher zusammen mit Flückiger und Winterhalter (56) im Gegensatz zu Stevens et al.(142) sowie zu Haney und Bunn (72) eine direkte Bildung von HbA_{1c} aus genuinem HbA und Glucose ohne Umweg über phosphorylierte Zwischenstufen für wahrscheinlich. Sie stellen damit die Vorstellung in Frage, daß HbA_{1c} aus anderen "minor components" durch anschließende Dephosphorylierung hervorgehen könnte.

1.3.2. Andere "minor components"

Dolhofer et al. (49) führten 1978 in-vitro-Versuche durch und zeigten, daß auch auf die Komponenten HbA_{1a_1} und HbA_{1a_2} die Vorstellung von der postribosomal während der peripheren Zirkulation der Erythrozyten ohne enzymatische Katalyse ablaufende Veränderung des Hämoglobinmoleküs zutrifft. Außerdem beschrieben sie auch für die Bildung dieser beiden Komponenten die bei der Bildung von HbA_{1c} schon gefundene Abhängigkeit von Substratangebot und Inkubationsdauer.

1.4. Funktionelle Eigenschaften von HbA_{1c} und von anderen "minor components"

Schon Bunn und Briehl (20) beschrieben 1970 wie Arnone (3) 1972, daß die Modifikation von HbA zu HbA_{1c} an jener Stelle stattfindet, der eine Bedeutung für die Bindung organischer Phosphate an das Hämoglobinmolekül zukommt. Ist diese Bindungsstelle durch die Kondensation z.B. mit Glucose blockiert, wie dies bei HbA_{1c} der Fall ist, so ist die Affinität des Moleküls zu organischen Phosphaten wie z.B. 2,3-Diphosphoglycerat herabgesetzt, das für die O_2-Freisetzung aus oxygeniertem Hämoglobin eine bedeutende Rolle spielt (3, 20, 142).
Die Folge ist eine erschwerte O_2-Abgabe an die Gewebe, wie sie von Ditzel und Standl (42, 43) sowie von Haney und Bunn (72) im Rahmen verschiedener Studien beobachtet

wurde. Mc Donald et al. (105) konnten dies auch für die Komponenten HbA_{1a_1} und HbA_{1a_2} bestätigen.
Dieser veränderten Affinität von glykosylierten Hämoglobinen gegenüber O_2 und der damit verbundenen erschwerten Freisetzung von O_2 im Gewebe wird unterschiedliches Gewicht beigemessen:
Während Ditzel und Standl (42, 43) diesen Befund sogar in ihr Konzept der Pathogenese diabetischer Spätkomplikationen aufnehmen, findet man bei Carache (25) den Hinweis, daß bei hämatologischen Erkrankungen mit weit stärker herabgesetztem O_2-Angebot noch keine klinischen Symptome im Sinne Ditzels nachgewiesen werden können. Auch Arthurson et al. (4) relativieren die Postulate Ditzels in ähnlicher Weise.

Die Tatsache, daß 2,3-Diphosphoglycerat in entsprechend hoher Konzentration die Bildungsrate von glykosylierten Hämoglobinen im Sinne einer kompetitiven Hemmwirkung sowohl in vitro als auch in vivo herabsetzen kann, gewinnt nach der Ansicht der Untersucher therapeutische Relevanz (20, 42, 43, 142).

1.5. HbA_1 - Modell für die Entstehung diabetischer Spätkomplikationen

Die Bildung glykosylierter Hämoglobine ist ein Beispiel für die postribosomale Modifikation eines natürlich vorkommenden Proteins, die - als Besonderheit - ohne enzymatische Katalyse nach den Regeln des Massenwirkungsgesetzes, u.a. abhängig von den Konzentrationen der einzelnen Reaktionspartner, abläuft und zu einer formalen und funktionellen Veränderung des betreffenden Moleküls führt. Ähnliche Mechanismen bzw. Glykosylierungsvorgänge könnten der Entstehung diabetischer Spätschäden zugrunde liegen. So könnten veränderte Funktion weißer Blutzellen (116) oder Blutplättchen (8) sowie Veränderungen von Proteinen der Basalmembranen (7, 140) an Gefäßen und

letztlich auch an anderen spezifischen Enzym- und Strukturproteinen überhaupt pathophysiologisch an der Entstehung sekundärer Abnormitäten beim Diabetes mellitus beteiligt sein (19). Neueste Arbeiten berichten auch über Glykosylierung von Serumproteinen, vor allem von Albumin (39, 48, 87).

1.6. HbA_1 und Diabetes mellitus

Schon 1962 hatten Huisman und Dozy (81) bei mit Tolbutamid behandelten Diabetikern erhöhte HbA_{1c}-Werte gefunden.
Unabhängig von dieser und anderen früheren Untersuchungen entdeckte 1968 Rahbar (119) heterogene Hämoglobinkomponenten aus Erythrozyten von Patienten mit Diabetes mellitus, wobei die Vermehrung besonders einer dieser Fraktionen gegenüber Normalpersonen auffiel. 1969 gelang es ihm und seinen Mitarbeitern (120), die Identität dieser Fraktion mit dem schon früher bei gesunden Probanden gefundenen HbA_{1c} zu sichern.
Trivelli et al. (146) bestätigen im Jahre 1971 diese Ergebnisse und gaben für gesunde Erwachsene HbA_{1c}-Anteile von 3 - 6 %, für Diabetiker um 6 - 12 % des Gesamthämoglobins an. Bei zahlreichen anderen Autoren finden sich ähnliche Angaben (49, 92, 114, 120).
In Arbeiten, bei denen die HbA_1-Fraktion als Gesamtfraktion bestimmt und nicht in einzelne Komponenten aufgetrennt wird, liegt der HbA_1-Spiegel von gesunden Probanden bei ca. 7 %, bei Diabetikern um 11 % und darüber (115, 145).

Daß die Höhe des HbA_1-Spiegels von der Dauer der Erkrankung, von der Art der Therapie und dem Auftreten von Komplikationen unabhängig ist, fanden Trivelli et al. (146) und andere Autoren (85, 89, 145).
Paulsen (114) konnte außerdem die Unabhängigkeit vom Alter der Patienten bei Beginn der Erkrankung (Kinder, Ju-

gendliche, Erwachsene) nachweisen.
Daß die Höhe des HbA_{1c}-Spiegels vom Alter der Patienten nicht beeinflußt wird, zeigen ebenfalls verschiedene Studien (49, 85, 89, 115, 145).
Auch Körpergewicht und Geschlecht der Patienten bleiben ohne Auswirkung auf die Höhe der HbA_1-Konzentration (49, 85, 90, 101).

Es muß in diesem Zusammenhang jedoch darauf hingewiesen werden, daß für Patienten mit bestimmten Grund- oder Zweiterkrankungen diese Werte nicht als verbindlich gelten können, da weitere Faktoren außer der mittleren Blutzuckerlage die Höhe des HbA_1-Spiegels beeinflussen (hämatologische Erkrankungen, Lipaemie, Nierenversagen) (16, 34, 40, 68, 109, 125, 136).

E.P. Paulsen (114) ging 1973 der Frage nach, ob die HbA_{1c}-Vermehrung bei Diabetikern als genetischer Marker für das Krankheitsbild des Diabetes mellitus schlechthin gelten könne. Tattersall et al. (145) zeigten jedoch 1975 durch den Nachweis unterschiedlicher HbA_1-Spiegel bei eineiigen Zwillingen, von denen jeweils nur der eine an Diabetes mellitus erkrankt, der andere jedoch völlig gesund war, daß erhöhte HbA_1-Spiegel nicht als primäres Symptom des Diabetes mellitus etwa im Sinne eines genetischen Markers, sondern vielmehr als eine Folgeerscheinung der diabetischen Stoffwechsellage zu betrachten sei.

Die schon erwähnten Arbeiten zur Strukturaufklärung und Biosynthese von HbA_1 (siehe 1.2. und 1.3.) sowie eine Untersuchung von Koenig et al. (89) an Mäusen mit künstlich induziertem Diabetes mellitus wiesen den in den darauffolgenden Jahren durchgeführten Studien neue Wege insofern, als die Bedeutung erhöhter Blutzuckerspiegel für die vermehrte HbA_1-Bildung verstärkt in den Vordergrund trat.

Unter den Ergebnissen der ersten klinischen Studien stand

die Beobachtung im Vordergrund, daß der HbA_1-Spiegel ein gutes Maß für die Höhe der mittleren Blutzuckerkonzentration während der vorausgegangenen Wochen darstellt und einen Einblick in die mittlere Stoffwechsellage erlaubt. So zeigten Koenig et al. (90), daß der HbA_{1c}-Spiegel von Mäusen mit künstlich induziertem Diabetes mellitus ca. vier Wochen nach Auftreten der Hyperglykämie deutlich anstieg. In weiteren Untersuchungen (44, 85, 93, 115, 132, 141) wurde gezeigt, daß nach verbesserter Einstellung der Blutzuckerspiegel bei manifesten Diabetikern der HbA_{1c}-Spiegel je nach dem Grad der anfänglichen Stoffwechselentgleisung mit einer zeitlichen Verzögerung von ca. 4 - 6 Wochen sank. Gleiche Beobachtungen wurden auch für die übrigen glykosylierten Hämoglobine gemacht.
Eine enge, statistisch signifikante Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration und der durchschnittlichen Glucoseausscheidung im 24-Stunden-Urin zwei Monate vor Bestimmung des HbA_1-Spiegels fanden Gabbay et al. (60) sowie andere Autoren (99, 141).
Dunn et al. (52) fanden hingegen enge Korrelationen zwischen HbA_1-Spiegel und verschiedenen Indices der Stoffwechsellage, die einen wesentlich kürzeren Zeitraum berücksichtigen.

Neuere Arbeiten (49, 65) befaßten sich mit dem Zusammenhang zwischen der Höhe des HbA_1-Spiegels und am gleichen Tag erhobenen Blutzuckerwerten (nüchtern, postprandial, Tagesprofile, mittlerer Tages-BZ und Maximalwerte). Es ließen sich jeweils verschieden enge, aber in allen Fällen signifikante Korrelationen nachweisen. Diese Befunde führten zu der Vorstellung, daß die Bestimmung glykosylierter Hämoglobine als wertvolle Bereicherung für Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus angesehen werden könne. Die HbA_1-Bestimmung wurde dabei sowohl als Screening-Methode als auch als eine Untersuchungsmethode in der Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus - aufgrund der hohen Halbwertszeit des erfaßten Parameters auch über

längere Zeiträume hinweg - diskutiert (44, 66, 67, 132, 141).
Koenig et al. (92) untersuchten 1976 erstmals auch die Korrelationen des HbA_{1c}-Spiegels mit verschiedenen Parametern eines oralen Glucose-Toleranztestes (oGTT). Es ergaben sich für Diabetiker enge und signifikante Beziehungen zwischen der HbA_{1c}-Konzentration und der Fläche unter der Blutzuckerverlaufskurve sowie den während des oGTT auftretenden Blutzuckerspitzen. Ähnliche Ergebnisse wurden von Lev-Ran et al. (38) veröffentlicht.
Verschiedene Autoren (92, 117) leiten daraus die Möglichkeit ab, den oGTT als Methode zur Erfassung eines veränderten Kohlenhydratstoffwechsels durch die HbA_1-Bestimmung zu ergänzen, wenn nicht sogar zu ersetzen. Sowohl hinsichtlich der Belastung des Patienten und des Untersuchers durch einen oGTT als auch wegen des geringeren Aufwandes moderner HbA_1-Bestimmungsmethoden (1, 6, 29, 36, 37, 98, 113, 139, 149) würde dieses Verfahren wesentliche Vorteile mit sich bringen.

Ein Ziel der vorliegenden Studie ist es deshalb, die Anwendbarkeit der HbA_1-Bestimmung in diesem Sinne genauer zu untersuchen und unter verschiedenen Gesichtspunkten zu beleuchten.

Nicht zuletzt bleibt außerdem die Frage zu klären, inwieweit die Bildung glykosylierter Hämoglobine abhängig ist von kurzfristigen Änderungen der BZ-Konzentration, eine Überlegung, die von verschiedenen Autoren aufgrund entsprechender Ergebnisse von Untersuchungen in vitro und in vivo (49, 52, 132, 142) angestellt wurde.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit soll daher sein, mit Hilfe eines oGTT in vivo eine derartige kurzfristige Erhöhung des Blutzuckerspiegels zu induzieren und den Verlauf verschiedener Parameter, darunter auch der HbA_1-Fraktion zu verfolgen und mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen in Beziehung zu setzen.

2. M e t h o d i k

2.1. Patientenauswahl

Die Untersuchungen wurden an 103 Patienten beiderlei Geschlechts der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen durchgeführt. Es handelte sich dabei um Patienten aller Abteilungen, bei denen ein oraler Glucose-Toleranztest (oGTT) durch den jeweiligen Stationsarzt aus medizinischer Indikation angeordnet worden war.

2.2. Vorbehandlung

Drei Tage vor der Durchführung des oGTT erhielten die Patienten kohlenhydratreiche Kost (mindestens 150 g KH/Tag) und hatten bis zum Beginn der Untersuchung eine ca. 10- bis 12-stündige Nahrungskarenz einzuhalten.

2.3. Einverständniserklärung

Unmittelbar vor Beginn des Testes wurde den Patienten der Ablauf eines oGTT erklärt. Sie wurden darauf hingewiesen, daß gewöhnlich zwar die Abnahme ganz geringer Mengen von Blut aus dem Ohrläppchen genüge, daß in ihrem Falle jedoch - ihr Einverständnis vorausgesetzt - die Abnahme einer größeren Menge venösen Blutes erfolgen werde, um neben der Blutzuckerkonzentration noch andere Parameter bestimmen zu können. Es wurde ihnen dabei erklärt, daß dieses Vorgehen einen genaueren Einblick in ihre individuelle Stoffwechsellage ermögliche und die dabei ermittelten Werte darüberhinaus auch von wissenschaftlichem Interesse seien.
Das Einverständnis zur Durchführung des derartig erweiterten Testes und zu dem damit verbundenen Anlegen eines venösen Zuganges wurde von allen Befragten erteilt.

2.4. Durchführung der Untersuchung

2.4.1. Vorbereitungen und Testbedingungen

Gegen 7.30 Uhr wurden an jedem Untersuchungstag maximal drei Patienten in ihren Betten in den Aufenthaltsbereich vor dem Präsenzlabor der Medizinischen Klinik gebracht. Sie wurden gemäß 2.3. aufgeklärt und angehalten, während des gesamten Testablaufes mit leicht erhöhtem Oberkörper in ihren Betten zu ruhen, dabei weder zu essen noch zu trinken, insbesondere auch nicht zu rauchen.
Danach wurde am Unterarm mit Hilfe eines peripheren Teflonkatheters (Fa. Jelco, Ø 0,9 mm, Länge 38 mm) ein venöser Zugang angelegt, der mit Hilfe eines Stylets (Jelco Laboratories, Raritan N.J.) verschlossen werden konnte.

2.4.2. Versuchsablauf

Der Verabreichung des Glucose-Testsaftes, den die Patienten in maximal 5 Minuten zu sich nahmen, ging eine Blutabnahme zum Zeitpunkt "0 min" zur Bestimmung der Nüchternwerte voraus.
Weitere Blutabnahmen folgten zu den Zeitpunkten "15, 30, 45, 60, 90, 120 und 180 min", wobei nicht alle Parameter zu jedem Zeitpunkt bestimmt wurden.

Tab. 1 Untersuchte Parameter und dafür erforderliche Blutmengen zu den einzelnen Abnahmezeitpunkten

Variable	0	15	30	45	60	90	120	180	min	Menge
BZ	+	+	+		+	+	+	+	je	20 µl
Insulin	+	+	+	+	+	+	+	+	je	3,5 ml
C-Peptid	+	+	+	+	+	+	+	+	je	3,5 ml
HbA_1	+		+		+	+	+	+	je	2,0 ml

Die pro Patient über die gesamte Dauer der Untersuchung abgenommene Blutmenge betrug ca. 70 ml.

Bei dem verwendeten Glucose-Testsaft handelte es sich um das Produkt Dextro o.G-T. der Firma Boehringer, Mannheim. 400 ml Saft enthalten ein Oligosaccharid-Gemisch, das nach enzymatischer Hydrolyse im Verdauungstrakt 100 g wasserfreier Glucose entspricht.
Der Testsaft wurde gut vertragen, Übelkeit oder Erbrechen traten nicht auf. Nur bei einer Patientin mit Postvagotomie-Syndrom stellten sich in der zweiten Hälfte der Untersuchung Symptome einer Hypoglykämie ein.

2.4.3. Aufarbeitung des Blutes

Die mit Hilfe von 10 ml-Einmalspritzen jeweils abgenommenen Mengen ungestauten Venenblutes wurden sofort nach Abnahme auf die vorbereiteten und beschrifteten Blutröhrchen und Reagenzgefäße verteilt.

2.4.3.1. Insulin und C-Peptid

Mit Ammoniumheparinat beschichtete, verschließbare Kunststoffröhrchen der Firma Greiner, Nürtingen dienten zur Aufbewahrung der Blutproben über die Dauer der 3 Stunden umfassenden Glucose-Belastung.
Anschließend wurden die Proben folgendermaßen weiterverarbeitet:

a) Zentrifugieren bei 3000 UpM über die Dauer von 10 Minuten in einer Ultrazentrifuge der Firma Hettich, Tuttlingen
b) Danach wurden aus dem Überstand mit Hilfe einer Eppendorf-Mikroliterpipette jeweils 1 ml Plasma zur Bestimmung von Insulin und C-Peptid sowie zur Aufbewahrung einer etwa gleich großen Reservemenge in Mikroreaktionsgefäße der Firma Eppendorf, Hamburg pipettiert.
c) Die Proben wurden daraufhin sofort bei -20°C tiefgefroren und bei dieser Temperatur bis zur endgültigen

Bestimmung aufbewahrt.

d) Die maximale Aufbewahrungsdauer betrug bei der Insulinbestimmung ca. 6 Monate, im Falle der C-Peptid-Bestimmung ca. 9 Monate, wobei die Stabilität der Proben über diesen Zeitraum durch die Mitbestimmung verschiedener Seren (Mischserum und Patientenserum) nachgewiesen und gesichert wurde.

2.4.3.2. HbA_1

Die zur Bestimmung von HbA_1 erforderlichen Blutmengen wurden in mit EDTA beschichtet Kunststoffröhrchen (Fa. Greiner, Nürtingen) gegeben, wobei die Proben von jeweils einer Stunde gesammelt und nach diesem Zeitraum bei 4°C gekühlt aufbewahrt wurden. Die maximale Aufbewahrungsdauer im nicht hämolysierten Zustand betrug 24 Stunden, die meisten der Proben wurden noch am Nachmittag des Untersuchungstages mit dem entsprechenden Hämolysereagenz versetzt und in diesem Zustand höchstens 5 Tage bei 4°C im Kühlschrank aufbewahrt.

2.4.3.3. Blutzucker

Mit Hilfe von 2o µl fassenden Ende- zu Ende-Kapillaren der Firma Biotechnic, Hamburg wurden zu den verschiedenen Abnahmezeiten jeweils genau 2o µl Blut den EDTA-Röhrchen entnommen und in vorbereitete Mikroreaktionsgefäße (Fa. Eppendorf, Hamburg) gegeben und ausgeschüttelt.
In den Mikroreaktionsgefäßen waren 0,5 ml einer 0,08 prozentigen Uranylacetatlösung (in physiologischer NaCl-Lösung) zur Enteiweißung vorgelegt.
Auch diese Proben wurden ungekühlt bis zum Ende der Untersuchung gesammelt und anschließend der weiteren Verarbeitung zugeführt.

2.5. Materialien und Meßmethoden

2.5.1. Blutzucker

Die enzymatische Bestimmung des Blutzuckerspiegels im Routinelabor mit dem Autoanalyzer II der Firma Technicon, Bad Vilbel beruht auf folgendem Prinzip:

Nachdem die Enzyme der Glykolyse durch Uranaylacetat inaktiviert worden waren, wurde aus dem durch Zentrifugation gewonnenen Überstand eine bestimmte Menge zur weiteren Analyse entnommen.

Nach Zugabe des Enzyms Mutarotase läuft die Umwandlung der α-D-Glucose in ß-D-Glucose beschleunigt ab.
Die im zweiten Reaktionsschritt gebildete Menge NADH + H^+ ist der Menge an umgesetzter Glucose proportional und kann als Meßgröße bei 340 nm photometrisch bestimmt werden.

(1) α-D-Glucose $\xrightarrow{\text{Mutarotase}}$ ß-D-Glucose

(2) ß-D-Glucose + NAD^+ $\xrightarrow{\text{Glucose-Dehydrogenase}}$
NADH + H^+ + D-Gluconsäure-δ-lacton

(3) D-Gluconsäure-δ-lacton $\xrightarrow[H_2O]{\text{pH 7,6}}$ D-Gluconat

Normalwerte:
nüchtern, capillar 60 - 100 mg/dl (vergl. 2.5.5.)

Standardabweichung:
s = 3,0 mg/dl , $\bar{x}$ = 98 mg/dl (von Tag zu Tag)

Variationskoeffizient:
VK = 3,1 % (von Tag zu Tag)

Reagenzien:
Enzym, Coenzym, Puffer (Fa. Diagnostika Merck, Darmstadt)

Literatur:
Bergmeyer, H.U. (9)

2.5.2. Insulin

Die Insulin-Konzentration im Plasma wurde radioimmunologisch bestimmt.
Das Prinzip dieser Methode beruht auf der Konkurrenz von markiertem Insulin-J-125 in bekannter Konzentration (hier Schweine-Insulin) mit im Patientenplasma enthaltenem, nicht markiertem Insulin unbekannter Konzentration um die Bindungsstellen eines hinzugefügten spezifischen Antikörpers (hier Antikörper gegen Schweine-Insulin von Meerschweinchen).
Die anschließende Trennung von freiem und gebundenem Insulin ermöglicht die Messung der Radioaktivität der Antigen-Antikörperkomplexe.
Die Aktivitätsminderung gegenüber dem Leerwert ist auf die Verdrängung des markierten Insulins durch unmarkiertes Patienteninsulin zurückzuführen und gilt als Maß für das vorhandene Patienteninsulin.
Die gleichzeitige Erstellung einer Eichkurve mit mindestens zwei verschiedenen Seren bekannter Konzentration ermöglicht den Rückschluß auf den tatsächlichen Gehalt des zu untersuchenden Plasmas an Insulin.

Durchführung:
Gebrauchsanweisung der Firma Corning, Medfield, Massachusetts, USA.
Bei diesem Verfahren findet die Trennung von gebundenem und freiem Insulin dadurch statt, daß der Antikörper an einen porösen Glaskörper mit großer Oberfläche und hohem spezifischem Gewicht gebunden ist, der nach Ablauf der Inkubationszeit mühelos entfernt werden kann und eine

gute Trennung ermöglicht.
Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Die Werte wurden anschließend gemittelt.

Reagenzien:
Testbesteck der Firma Corning, Medfield, Massachusetts

Geräte:
Szintillationszähler: Gamma-Counter (Fa. Kontron, Eching)
Kühlzentrifuge (Fa. Hettich, Tuttlingen)

Normalwerte:

nüchtern, Normalgewichtige	4,4 - 13,0 µU/ml
nüchtern, Adipöse	18,0 - 42,0 µU/ml

Standardabweichung:

bei niedrigen Werten	Intraassay	s = 4,0 µU/ml
		$\bar{x}$ = 29,4 µU/ml
	Interassay	s = 1,9 µU/ml
		$\bar{x}$ = 33,0 µU/ml
bei höheren Werten	Intraassay	s = 5,2 µU/ml
		$\bar{x}$ = 126,8 µU/ml
	Interassay	s = 6,1 µU/ml
		$\bar{x}$ = 135,0 µU/ml

Variationskoeffizient:

bei niedrigen Werten	Intraassay	VK = 13,6 %
	Interassay	VK = 5,8 %
bei höheren Werten	Intraassay	VK = 4,1 %
	Interassay	VK = 4,1 %

Literatur:
Yalow et al. (154), Morgan et al. (110) und Soeldner et al. (137)

2.5.3. C-Peptid

Die C-Peptid-Konzentration im Plasma wurde ebenfalls radioimmunologisch bestimmt.
Der einzige prinzipielle Unterschied gegenüber der Insulinbestimmung besteht in der Anwendung einer Doppelantikörpermethode zur Trennung von gebundenem und ungebundenem C-Peptid.
Als markiertes C-Peptid kommt humanes C-Peptid-J-125 zur Anwendung. Das C-Peptid-Antiserum stammt dabei vom Kaninchen, während der wiederum gegen diesen Kaninchen-Antikörper gerichtet Antikörper von der Ziege stammt.
Der zweite Antikörper ermöglicht bei entsprechender Inkubation mit dem Reaktionsgemisch die Präzipitation der Antigen-Antikörper-Komplexe aus Anti-C-Peptid-Globulin und markiertem sowie nicht markiertem C-Peptid.
Auch hier wurden Doppelbestimmungen ausgeführt und die Einzelwerte gemittelt.

Durchführung:
Gebrauchsinformation der Firma Byk-Mallinckrodt, Dietzenbach

Reagenzien:
Testbesteck der Firma Byk-Mallinckrodt

Geräte:
Gamma-Counter (Fa. Kontron, Eching)
Kühlzentrifuge (Fa. Hettich, Tuttlingen)

Normalwerte:
a) Heding, 1977 (74), Beyer et al. (10)

Nicht-Diabetiker	0,21 - 0,57 pmol/ml
Diabetiker (Erwachsenentyp)	0,18 - 1,00 pmol/ml
Insulinpflichtige Diabetiker	0,07 - 0,41 pmol/ml

b) Angaben der Firma

nüchtern,	Broca	< 90 %	2,04 ng/ml
	Broca	90 - 110 %	2,56 ng/ml
	Broca	> 110 %	3,03 ng/ml

Mit diesem Verfahren können Konzentrationen von 0,2 - 50,0 ng/ml gemessen werden.

Standardabweichung:

Intraassay	s = 0,20 ng/ml ; $\bar{x}$ = 1,7 ng/ml
Interassay	s = 1,16 ng/ml ; $\bar{x}$ = 7,2 ng/ml

Variationskoeffizient:

Intraassay	VK = 12 %
Interassay	VK = 16 %

Literatur:
Block et al. (11), Heding (73) und Heding et al. (75)

2.5.4. HbA_1

Hämoglobin aus hämolysiertem Vollblut wird säulenchromatographisch in zwei verschiedene Fraktionen aufgetrennt und anschließend spektrophotometrisch quantifiziert.
Die Auftrennung von Hämoglobin in verschiedene Fraktionen ist möglich, weil glykosylierte Hämoglobine weniger positive (Partial-)Ladungen besitzen als nicht glykosylierte Hämoglobine. Dadurch wird unter anderem die Affinität zur stationären Phase (Ionenaustauscher) verändert, die zu unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeiten führt.

Bei der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Mikrosäulenmethode umfaßt die erste Fraktion, bezeichnet als "schnell wandernde Hämoglobine", die Komponenten HbA_{1a}, HbA_{1b} sowie HbA_{1c}. Die zweite Fraktion dagegen, die als "andere Hämoglobine" bezeichnet wird, beinhaltet alle übrigen Hämoglobinkomponenten.

Nach chromatographischer Trennung und photometrischer Bestimmung bei 405 nm kann der Anteil der HbA_1-Fraktion am Gesamthämoglobin direkt aus der Extinktion berechnet werden:

$$HbA_1\ (\%) = \frac{E_{fast} \times 100}{E_{fast} \times E_{other}}$$

E_{fast} .... Extinktion der HbA_1-Fraktion
E_{other} .... Extinktion der restlichen Hb-Fraktionen

Durchführung:
Arbeitsanleitung der Firma Panchem, Kleinwallstadt

Materialien und Reagenzien:
Isolab "Fast Hemoglobin Test System" der Firma Panchem, bestehend aus

a) Trennsäulen mit Kationenaustauscher in Kaliumphosphat-Puffer;
b) Hämolysierungsreagenz ("Fast Hb Sample Reagent"; 0,1 % surfactant with sodium azide as stabilizer);
c) Elutionslösung für schnell wandernde Hämoglobine ("Fast Hb Elution Solution Nr. 1"; K_3PO_4 with sodium azide);
d) Elutionslösung für die restlichen Hämoglobin-Fraktionen ("Other Hemoglobin Elution Solution Nr.2"; NaCl with sodium azide).

Es war nicht möglich, von der Firma Angaben zum pH-Wert und der genaueren ionalen Zusammensetzung der Lösungen zu erhalten.

Geräte:
Eppendorf-Photometer, Filter Hg 405 nm,
Glasküvetten mit einer Schichtdicke von 1 cm

Normalwerte:
werden von der Firma mit 5,5 - 8,5 % HbA_{1a+b+c} angegeben.

Standardabweichung:

Intraassay	s =	0,50 % ; $\bar{x}$ = 8,75 %
Interassay	s =	1,07 % ; $\bar{x}$ = 8,75 %

Variationskoeffizient:

Intraassay	VK =	5,8 %
Interassay	VK =	12,2 %

Literatur:
Allen et al. (2), Clegg et al. (27),
Schnek et al. (130), Trivelli et al. (146)

2.5.5. Ergänzungen

Angesichts der häufigen Blutabnahmen, die bei den Patienten während des oGTT durchgeführt wurden, haben wir darauf verzichtet, zur Blutzuckerbestimmung Kapillarblut aus dem Ohrläppchen zu gewinnen, sondern haben uns auf die Bestimmung venöser Blutzuckerwerte beschränkt.
Die Unterschiede zwischen den Blutzuckerwerten aus Kapillarblut bzw. Venenblut werden in der Literatur unterschiedlich bewertet (57, 83, 102).
Im Rahmen dieser Arbeit steht jedoch nicht die Aufstellung exakter Kriterien für eine Klassifikation der verschiedenen Formen verminderter Glucosetoleranz im Mittelpunkt, sondern die Frage, inwieweit die einmalige Bestimmung der HbA_1-Konzentration mit den Ergebnissen eines oGTT korreliert und der oGTT dadurch unter Umständen ersetzt werden kann. Unter diesem Aspekt führt eine etwaige Verschiebung der Blutzuckerwerte nach unten zu keiner Verfälschung der Untersuchungsergebnisse.

Die in der Legende a u f einigen Abbildungen erscheinende Abkürzung "WHO" ist durch die Abkürzung "EASD" zu ersetzen. Die Legende u n t e r den entsprechenden Abbildungen weist im einzelnen darauf hin.

2.6. Auswertung der Daten

2.6.1. Erhebungsbogen

Neben den allgemeinen Daten (Patienten-Nummer, Name und Geburtsdatum, Alter und Geschlecht, Körpergröße und Gewicht der Patienten) enthält der Erhebungsbogen (siehe Anhang) die Konzentrationen der einzelnen klinisch-chemischen Variablen zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten während des oGTT sowie eine Zuordnung der Patienten zu verschiedenen Untergruppen nach zwei unterschiedlichen Diabetes-Klassifikationen nach Gutsche et al. (70) bzw. gemäß den Empfehlungen der EASD (88, 107, 108).

Mit Ausnahme von Name und Geburtsdatum der Patienten wurden die einzelnen Variablen auf jeweils zwei 80-spaltige Lochkarten übertragen und an einer IBM 1800 der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen mit in Fortran IV geschriebenen Programmen ausgewertet.

2.6.2. Statistische Methoden

Arithmetische Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen der Einzelwerte (s_x), Standardabweichungen der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$), Korrelationskoeffizienten (r) und 95 %-Vertrauensbereiche wurden nach Standardmethoden berechnet (123).

Der multiple Vergleich relativer Häufigkeiten erfolgte durch mehrfache Anwendung des χ^2-Testes. Zur Prüfung auf Signifikanz wurden die kritischen Schranken der Bonferroni-χ^2-Tabelle angewendet (94).

Ergab die Varianzanalyse im F-Test beim Vergleich mehrerer Stichproben keinen signifikanten Unterschied, so wurden die Mittelwerte mit dem Student-Test verglichen; im Falle eines signifikanten Befundes wurde der Welch-Test angewendet. Auch hier erfolgte die Prüfung auf Signifikanz nach den Bonferroni-Grenzen (94).

3. Ergebnisse

3.1. Altersverteilung der Patienten

Die altersmäßige Zusammensetzung der Patienten weist nur annähernd eine Normalverteilung auf. Der Mittelwert beträgt 46 Jahre; der jüngste Patient ist 17, der älteste Patient ist 81 Jahre alt. Betrachtet man Männer und Frauen getrennt, so läßt sich kein bedeutsamer Unterschied hinsichtlich ihres mittleren Alters erkennen (Männer 44,5 Jahre, Frauen 47,4 Jahre).

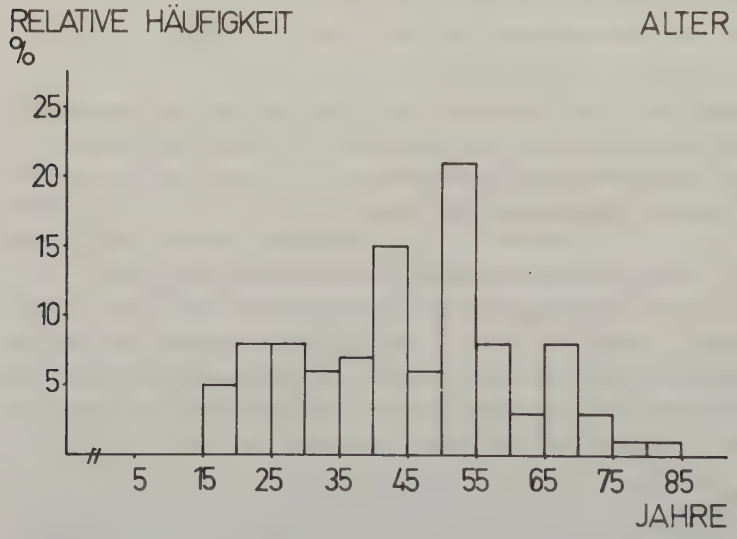


Abb. 1 Altersverteilung der Patienten, dargestellt als relative Häufigkeit in % in Altersklassen mit einer Schrittweite von 10 Jahren

Eine Einteilung der Patienten in vier Altersgruppen zeigt, daß die beiden mittleren Gruppen "21 - 40 Jahre" und "41 - 60 Jahre" zahlenmäßig am stärksten besetzt sind (Tab. 2).

Tab. 2 Verteilung der Patienten auf vier verschiedene Altersklassen, angegeben als absolute sowie als relative Häufigkeit

Altersklassen (Jahre)	absolute	(relative) Häufigkeit
Alter ≤ 20	5	(5 %)
Alter 21 – 40	29	(29 %)
Alter 41 – 60	50	(50 %)
Alter > 60	16	(16 %)

Tab. 3 Verteilung der Patienten auf vier verschiedene Altersklassen unter Berücksichtigung des Geschlechtes, angegeben als absolute sowie relative Häufigkeit

Altersklassen (Jahre)	absolute	(relative) Häufigkeit
Alter ≤ 20	3/ 2	(60,0 %/40,0 %) (♂/♀)
Alter 21 – 40	16/13	(55,2 %/44,8 %) "
Alter 41 – 60	26/24	(52,0 %/48,0 %) "
Alter > 60	5/11	(31,2 %/68,8 %) "

Unterschiede zwischen der absoluten und relativen Häufigkeit von männlichen und weiblichen Patienten in den einzelnen Altersklassen, wie sie sich in Tab. 3 darstellen, sind nicht signifikant.

3.2. Körpergröße und - gewicht

Bei einer durchschnittlichen Körpergröße von 168 cm bewegen sich die einzelnen Werte zwischen 148 cm und 186 cm.
Als mittleres Körpergewicht läßt sich ein Wert von 72,7 kg errechnen, wobei der niedrigste Wert bei 35 kg, der höchste Wert bei 127 kg liegt.
Diese beiden Parameter sind im Rahmen dieser Studie annähernd normalverteilt.

Da die absoluten Werte dieser beiden Größen für sich genommen nur wenig Aussagekraft besitzen, beziehen wir uns bei der Betrachtung der Ergebnisse auf das relative Gewicht nach Broca, wenn es um die Prüfung eines Zusammenhanges der Ergebnisse mit den Parametern Körpergröße und/oder -gewicht geht.

$$\text{Rel. Gew. nach Broca in \%} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{\text{Körpergröße - 100 in cm}}$$

Das mittlere relative Gewicht beträgt, legt man der Berechnung die gesamte Patientenstichprobe zugrunde, 105,6 %. Für Frauen läßt sich der entsprechende Wert mit 108,7 %, für Männer mit 102,4 % berechnen. Beide Gruppen liegen damit nahe dem Mittelwert.
Die einzelnen Patienten bewegen sich mit ihrem relativen Gewicht zwischen 66 % und 226 % als minimalem bzw. als maximalem Wert.

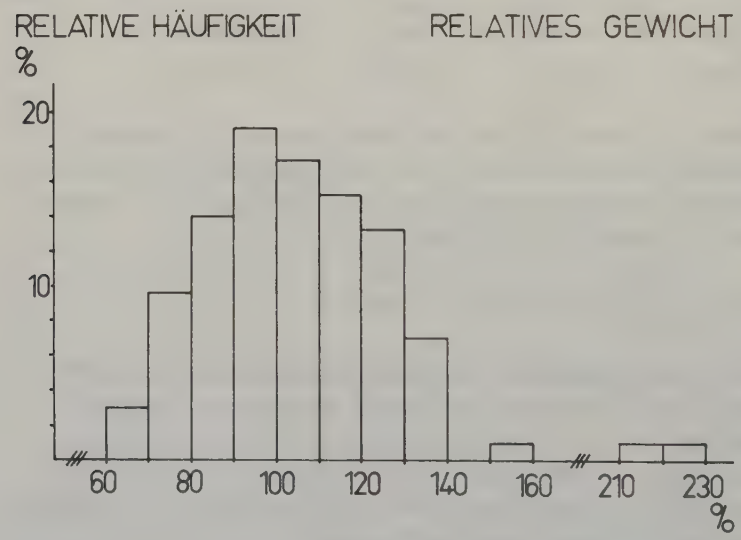


Abb. 2 Verteilung des relativen Gewichtes nach Broca, dargestellt als relative Häufigkeit in Klassen mit einer Schrittweite von 10 %

Einen genaueren Einblick in die zahlenmäßige Verteilung der Patienten auf vier verschiedene Gewichtsklassen liefern folgende Tabellen.

Tab. 4 Verteilung der Patienten auf vier verschiedene Gewichtsklassen, angegeben als absolute und relative Häufigkeit

Gewichtsklassen (%)				absolute (relative) Häufigkeit	
Broca		<	90	24	(24 %)
Broca	90	-	110	39	(39 %)
Broca	111	-	130	24	(24 %)
Broca		>	130	13	(13 %)

Tab. 5 Verteilung der Patienten auf vier verschiedene Gewichtsklassen unter Berücksichtigung des Geschlechtes, angegeben als absolute sowie als relative Häufigkeit in den einzelnen Klassen

Gewichtsklassen (%)				absolute (relative) Häufigkeit	
Broca		<	90	10/14	(41,7 %/58,3 %) (♂/♀)
Broca	90	-	110	23/16	(59,0 %/41,0 %) "
Broca	111	-	130	14/10	(58,3 %/41,7 %) "
Broca		>	130	2/11	(15,4 %/84,6 %) "

Auch hier lassen sich innerhalb der Klassen keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der absoluten bzw. relativen Häufigkeit zwischen männlichen und weiblichen Patienten nachweisen. Eine gewisse Sonderstellung nimmt dabei die Klasse "Broca > 130" ein, in der sich der Unterschied zwischen Männern und Frauen unter Anwendung des zweiseitigen χ^2-Testes auf dem 5 %-Niveau als statistisch signifikant erweist.

Die beiden nachfolgenden Tabellen, die sich mit der Beziehung zwischen relativem Gewicht und Alter der Patienten befassen, zeigen keine statistisch signifikanten Un-

terschiede zwischen den einander entsprechenden Mittelwerten der einzelnen Alters- bzw. Gewichtsklassen.

Tab. 6 Vergleich des mittleren Alters der Patienten in vier verschiedenen Gewichtsklassen

Gewichtsklassen (%)				mittleres Alter ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n)	
Broca		<	90	42,8 ± 3,53 Jahre	24
Broca	90	–	110	48,3 ± 2,69 Jahre	37
Broca	111	–	130	45,4 ± 2,42 Jahre	24
Broca		>	130	44,1 ± 4,44 Jahre	12

Tab. 7 Vergleich des mittleren relativen Gewichtes in vier verschiedenen Altersklassen

Altersklassen (Jahre)				mittl. rel. Gewicht ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n)	
Alter		≤	20	106,0 ± 13,54 %	5
Alter	21	–	40	100,7 ± 3,73 %	29
Alter	41	–	60	109,2 ± 3,15 %	48
Alter		>	60	97,2 ± 4,48 %	15

Auch die Korrelation zwischen relativem Gewicht und Alter der Patienten erweist sich im Rahmen dieser Untersuchung mit r = 0,006 als statistisch nicht signifikant.

3.3. Blutzucker

3.3.1. Nüchternwerte

In der nachfolgenden Abbildung werden von allen Patienten die Nüchternwerte des Blutzuckerspiegels und ihre Verteilung in Form eines Häufigkeitsdiagrammes dargestellt.

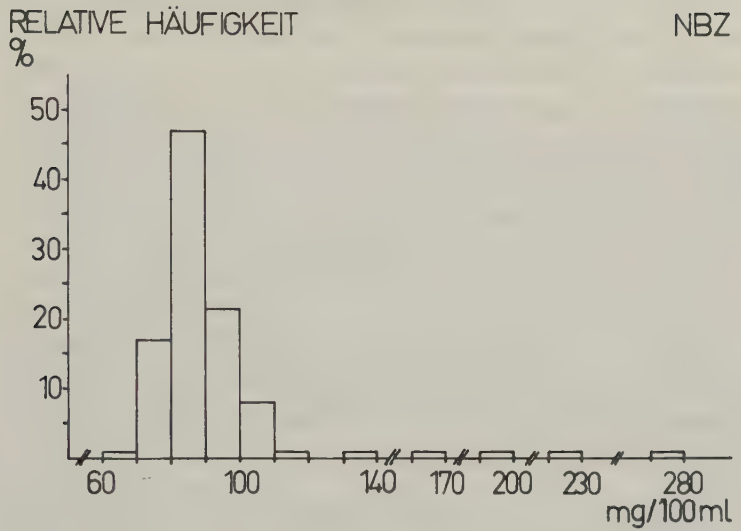


Abb. 3 Verteilung der Blutzuckerwerte zum Zeitpunkt "0 min" (Nüchternblutzucker, NBZ), dargestellt als relative Häufigkeit in Klassen mit einer Schrittweite von 10 mg/100 ml

Die mittlere BZ-Konzentration zum Zeitpunkt "0 min" liegt bei 93,6 mg/100 ml $\pm$ 2,78 mg/100 ml, wobei sich über 90% der Werte in dem Bereich zwischen 70 mg/100 ml und 110 mg/100 ml bewegen, was auch in der folgenden Aufstellung zum Ausdruck kommt.

Tab. 8 Verteilung der Patienten auf drei verschiedene NBZ-Klassen, angegeben als absolute Häufigkeit

NBZ-Klassen (mg/100 ml)	absolute Häufigkeit
NBZ < 100	n = 88
NBZ 100 – 130	n = 9
NBZ > 130	n = 5

Eine Differenzierung des mittleren NBZ zwischen männlichen und weiblichen Probanden läßt keine geschlechtsspezifischen Unterschiede erkennen.

Die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen NBZ und Alter der Patienten bzw. zwischen NBZ und relativem Gewicht liefert folgende Ergebnisse:
Legt man der Berechnung die gesamte Patientenstichprobe zugrunde, so besteht in beiden Fällen keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den genannten Parametern ($r = 0{,}12$ bzw. $r = -0{,}05$).
In den Tabellen 9 und 10 wird eine Gruppierung der Patienten in verschiedene Alters- und Gewichtsklassen sowie eine Gegenüberstellung ihrer mittleren NBZ-Werte vorgenommen.

Tab. 9 Vergleich der mittleren NBZ-Werte in vier verschiedenen Altersklassen

Altersklassen (Jahre)	mittlerer NBZ ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n)
Alter ≤ 20	82,2 ± 3,75 mg/100 ml 5
Alter 21 – 40	86,4 ± 1,40 mg/100 ml 28
Alter 41 – 60	100,2 ± 5,39 mg/100 ml 50
Alter > 60	89,3 ± 2,65 mg/100 ml 16

Tab. 10 Vergleich der mittleren NBZ-Werte in vier verschiedenen Gewichtsklassen

Gewichtsklassen (%)	mittlerer NBZ ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$,n)
Broca < 90	100,0 ± 9,89 mg/100 ml 24
Broca 90 – 110	88,4 ± 1,24 mg/100 ml 39
Broca 111 – 130	95,0 ± 4,32 mg/100 ml 23
Broca > 130	96,5 ± 8,49 mg/100 ml 13

Unter Anwendung der einfachen Varianzanalyse ergibt sich in beiden Tabellen keine statistische Signifikanz für die Unterschiede zwischen den einzelnen Mittelwerten.

3.3.2. Blutzuckerverlauf während eines oGTT

Die Darstellung der mittleren BZ-Werte zu den einzelnen Abnahmezeiten in einer Verlaufskurve zeigt im Gesamtkollektiv einen steilen initialen Anstieg der BZ-Konzentration innerhalb der ersten 30 Minuten nach Verabreichung des Glucose-Trunkes. Es wird dabei, ausgehend von 93,6 mg/100 ml, zum Zeitpunkt "30 min" beinahe der Maximalwert von 170 mg/100 ml erreicht (169 mg/100 ml). Die anschließende Phase bis zum Zeitpunkt "90 min" bringt nur noch einen verschwindend geringen Anstieg, um dann in einen langsamen Abfall des BZ-Spiegels bis zum Zeitpunkt "180 min" auf einen mittleren Wert von 125 mg/100 ml abzusinken.

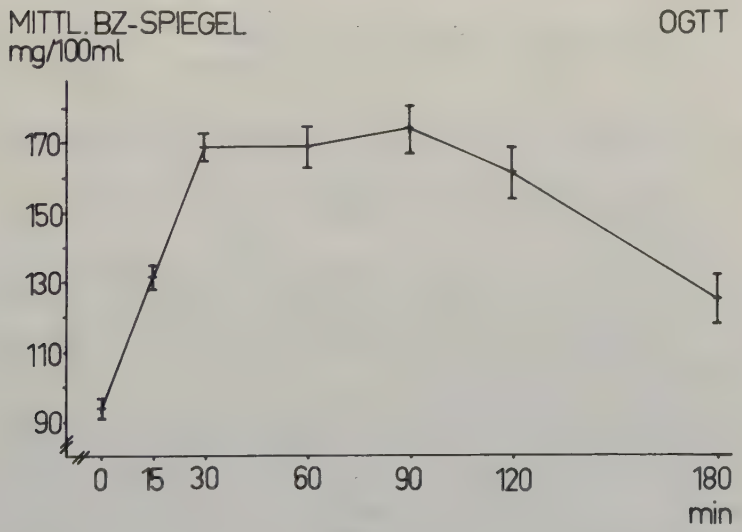


Abb. 4 Verlauf der mittleren BZ-Konzentration während eines oGTT, ermittelt aus Werten der gesamten Patientenstichprobe

Teilt man die Patienten nach ihrem NBZ (vgl. 3.3.1., Tab. 8) in drei verschiedene Gruppen ein, so ist eine

genauere Differenzierung des BZ-Verlaufes möglich.

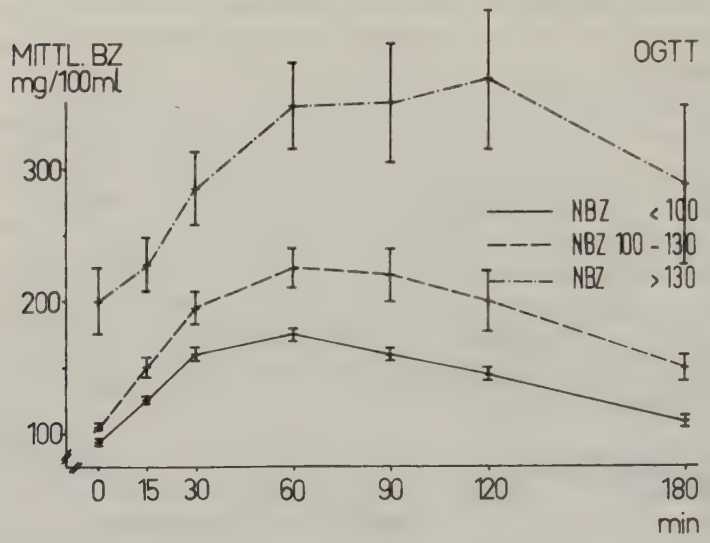


Abb. 5 Verlauf der mittleren BZ-Konzentration während eines oGTT unter Verteilung der Patienten nach ihrem NBZ auf drei Gruppen

Bei der Betrachtung der Verlaufskurven fällt auf, daß die Kurven der Patientengruppen "NBZ < 100" und "NBZ 100 - 130" zwar auf unterschiedlichem Niveau, jedoch im übrigen weitgehend parallel verlaufen:
Der initiale Anstieg der BZ-Werte vom Zeitpunkt "0 min" bis zum Zeitpunkt "30 min" geht anschließend in eine weniger steile Phase über, bei der sich die BZ-Konzentrationen nur noch geringfügig erhöhen und danach langsam bis zum Zeitpunkt "180 min" auf Werte noch über dem Ausgangsniveau abnehmen.
Während bei den Patienten mit "NBZ < 100" Werte von 175 mg/100 ml im Mittel nicht überschritten werden ("60 min") erreichen die Patienten mit "NBZ 100 - 130" maximale BZ-Werte von 225 mg/100 ml zum gleichen Zeitpunkt.
In beiden Gruppen sind nach 180 Minuten die Nüchternwer-

te noch nicht wieder erreicht, doch nähert sich der mittlere BZ-Spiegel für die Gruppe "NBZ < 100" mit einem Wert von 110 mg/100 ml dem Ausgangswert, wohingegen der mittlere BZ-Spiegel für die Gruppe "NBZ 100 - 130" noch bei 125 mg/100 ml liegt.

Im Gegensatz hierzu weist der BZ-Verlauf der Patientengruppe "NBZ > 130" andere Charakteristika auf.
Der Anstieg der BZ-Konzentration verläuft bei diesen Patienten deutlich protrahiert, es werden wesentlich höhere Werte erreicht. Nach 180 Minuten wird mit 280 mg/100 ml ein mittlerer Wert erreicht, der sich deutlich von den entsprechenden Werten der beiden anderen Gruppen abhebt und weit über dem Ausgangsniveau liegt (200 mg/100 ml).

Bildet man die Untergruppen nicht anhand der NBZ-Werte der Patienten, sondern anhand der Ergebnisse des oGTT selbst (Klassifikation nach Gutsche et al. bzw. gemäß den Empfehlungen der EASD), so ergibt sich ein ähnliches Bild.
Auch in diesem Fall wird deutlich, daß die Patientenstichprobe in drei erkennbar sich voneinander abhebende Gruppen unterteilt werden kann, wobei sich die Gruppen durch ihre Reaktion auf die orale Zufuhr einer definierten Glucosemenge deutlich voneinander unterscheiden.
Am stärksten heben sich dabei in beiden Klassifikationen die als pathologisch eingestuften Probanden von den zum Normalkollektiv gehörenden Patienten ab. Dabei zeichnet sich der Verlauf des BZ-Spiegels bei Patienten mit pathologisch reduzierter Glucosetoleranz durch eine verlängerte Anstiegsphase aus. Das endgültige Maximum wird im Vergleich zu Normalpersonen erst nach 120 Minuten erreicht.

Als Unterschied zwischen den beiden Klassifikationen wird jedoch deutlich, daß in der Einteilung nach Gutsche et al. die Grenzen zwischen suspektem und pathologischem Bereich zu niedrigen Werten hin verschoben sind.

Dies hat zur Folge, daß die mittleren BZ-Konzentrationen zu den einzelnen Abnahmezeiten in den Klassen nach Gutsche et al. niedrigere Werte annehmen als nach der EASD-Klassifikation.
Es findet dadurch auch eine Verschiebung der Patienten aus dem supsekten in den pathologischen Bereich statt bzw. umgekehrt (Tab. 11). Das Normalkollektiv ist jedoch nach beiden Klassifikationen weitgehend identisch erfaßt.

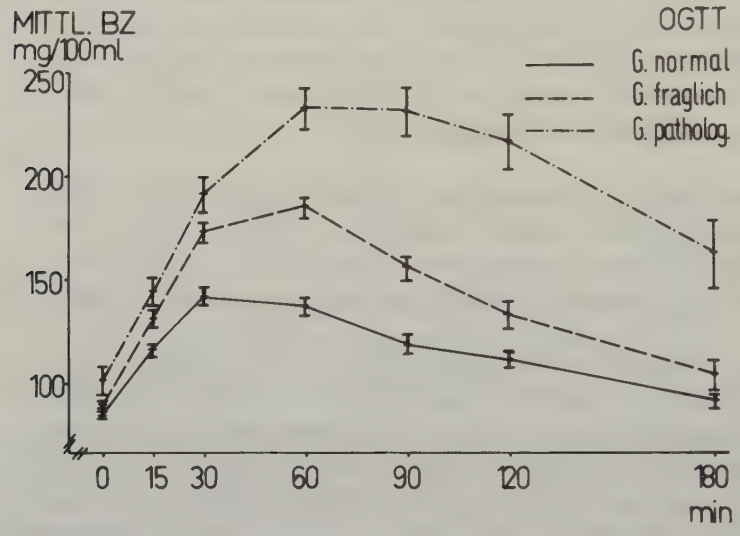


Abb. 6 Verlauf der mittleren BZ-Konzentration während eines oGTT, wobei eine Aufteilung der Patienten nach den Kriterien von Gutsche et al. zur Bewertung der Ergebnisse eines oGTT in drei Gruppen vorgenommen wurde

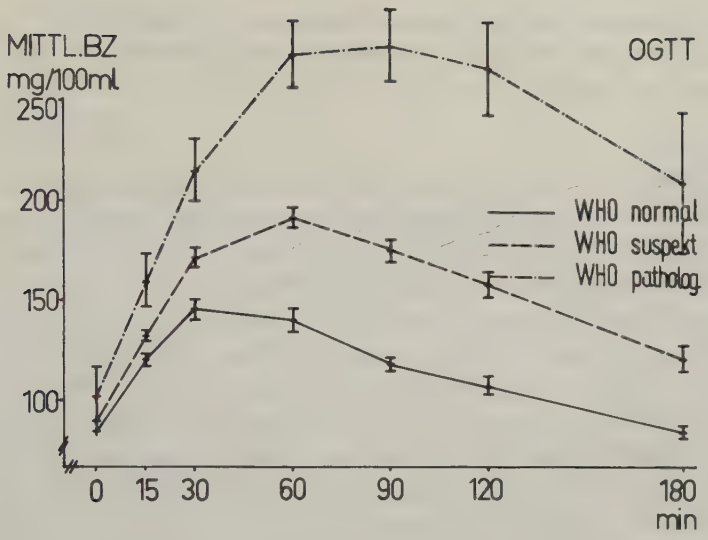


Abb. 7 Verlauf der mittleren BZ-Konzentration während eines oGTT, wobei eine Aufteilung der Patienten nach den Empfehlungen der EASD zur Klassifikation der Ergebnisse eines oGTT in drei Gruppen vorgenommen wurde

Tab. 11 Vergleich der absoluten und relativen Häufigkeit der Patienten in Glucosetoleranz-Gruppen

	Klass. n. Gutsche	Klass. gem. EASD
normal	n = 38 (36,9 %)	n = 36 (35,0 %)
suspekt	n = 20 (19,4 %)	n = 48 (46,6 %)
pathologisch	n = 45 (43,7 %)	n = 19 (18,4 %)

Eine weitere Differenzierung des Patientengutes nach dem relativen Gewicht zeigt, daß kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem BZ-Verhalten unter Glucosezufuhr und dem relativen Gewicht der Patienten besteht.
Auffallend ist zwar, daß die BZ-Werte der Normalgewichtigen am niedrigsten liegen (Broca 90 - 110) und Unter- wie Übergewichtige höhere Werte erreichen, der Bewertung

dieses Befundes muß jedoch eine Prüfung der Reaktionsflächen auf statistisch signifikante Unterschiede vorausgehen (3.3.3.).

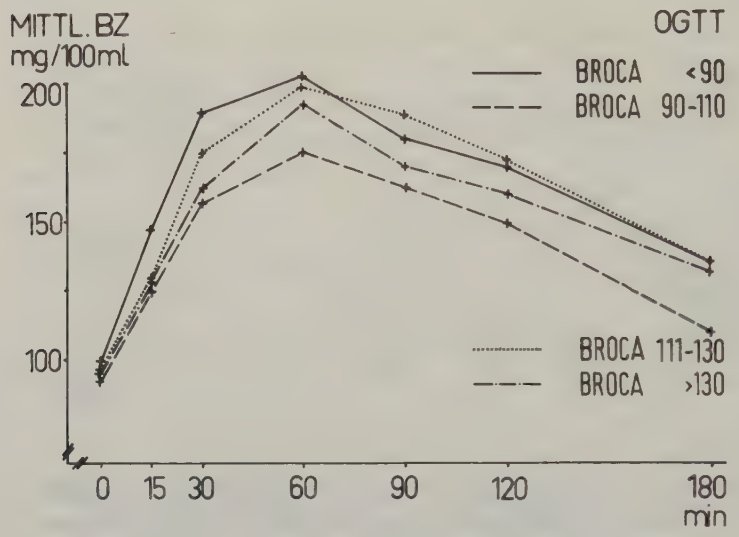


Abb. 8 Verlauf der mittleren BZ-Konzentration während eines oGTT, wobei eine Differenzierung nach dem relativen Gewicht vorgenommen wurde und eine Einteilung der Patienten in vier verschiedene Gewichtsklassen erfolgte

3.3.3. Gesamtflächen unter den Kurven und Reaktionsflächen

Da die Gesamtfläche unter einer Verlaufskurve definitionsgemäß aus den absoluten Werten des zu untersuchenden Parameters und der Zeit berechnet wird, ist das Ergebnis abhängig vom Ausgangsniveau der betreffenden Variable. Im Gegensatz hierzu ist die Berechnung der Reaktionsfläche unabhängig vom Wert der Ausgangskonzentration (Nüchternwert) der betreffenden Variable und spiegelt den reinen Verlauf der Konzentration unter bestimmten Bedingungen wider.

Aus diesen Gründen sind Reaktionsflächen eher geeignet, Unterschiede hinsichtlich des reinen Kurvenverlaufes eines bestimmten Parameters zwischen verschiedenen Patientengruppen aufzudecken.

Die mittleren Werte der Reaktionsflächen unter den BZ-Kurven unterscheiden sich nach der einfachen Varianzanalyse nicht statistisch signifikant voneinander, wenn man die Einzelwerte nach der Zuordnung der Patienten zu drei verschiedenen NBZ-Klassen differenziert. Die statistische Analyse mit dem F-Test ergibt ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Varianzen, deshalb werden im Student-Test Einzelvergleiche durchgeführt. Es ergibt sich mit Hilfe dieses Tests ein statistisch signifikanter Unterschied auf dem 5 %-Niveau zwischen den Reaktionsflächen der BZ-Kurven der Patientengruppen "NBZ < 100" und "NBZ > 130". Dies gilt sowohl für die Fläche, berechnet von 0 - 120 Minuten, als auch für die Fläche von 0 - 180 Minuten.

Werden die Einzelwerte der Reaktionsflächen jedoch nach der Zuordnung der Patienten zu verschiedenen Glucosetoleranzklassen gruppiert (Gutsche et al., EASD) und die entsprechenden Mittelwerte errechnet, so ergeben sich schon aus der einfachen Verianzanalyse statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen mit normaler, fraglich verminderter sowie pathologisch herabgesetzter Glucosetoleranz ($p < 0,05$).
Dies gilt sowohl für die Fläche, berechnet von 0 - 120 Minuten, als auch für die Fläche von 0 - 180 Minuten, ungeachtet dessen, ob die Klassifikation nach Gutsche et al. oder nach den Kriterien der EASD vorgenommen wurde.

In nach dem relativen Gewicht gebildeten Untergruppen unterscheiden sich die Flächen unter Anwendung der genannten statistischen Methoden in keinem der Fälle signifikant voneinander.

3.4. Insulin

3.4.1. Nüchternwerte

Die Nüchternwerte der 103 Patienten, die aus den unmittelbar vor Verabreichung des Glucose-Testsaftes abgenommenen Blutproben bestimmt wurden, liegen zwischen 9 µU/ml und 95 µU/ml. Der Mittelwert beträgt 25,7 µU/ml. Eine Normalverteilung der Werte liegt nicht vor, die relative Häufung der Einzelwerte im Bereich zwischen 10 µU/ml und 30 µU/ml kommt in der folgenden Abbildung zum Ausdruck.

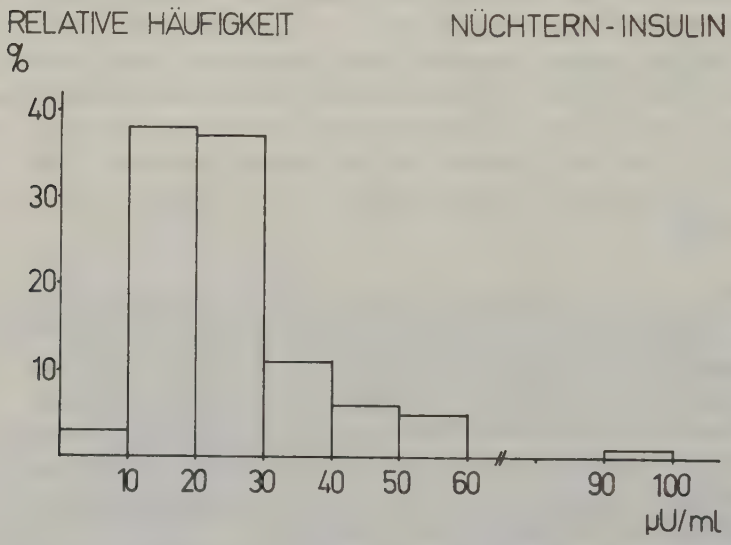


Abb. 9 Verteilung der Insulinwerte zum Zeitpunkt "0 min", dargestellt als relative Häufigkeit in Klassen mit einer Schrittweite von 10 µU/ml

Der Unterschied zwischen den für Männer und Frauen (23,9 µU/ml bzw. 27,3 µU/ml) getrennt berechneten Mittelwerten erweist sich mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse als statistisch nicht signifikant.

Interessante Aspekte liefert der Versuch, die Nüchternwerte unter verschiedenen Gesichtspunkten einzuteilen und zu vergleichen.

Legt man zunächst die Einteilung der Patienten nach ihrem NBZ in drei Klassen zugrunde, so zeigt sich, daß sich die Insulinwerte jener Patienten mit einem NBZ von mehr als 130 mg/100 ml stark von den Nüchternwerten der beiden anderen Patientengruppen abheben. Statistisch sichern lassen sich diese Unterschiede jedoch nicht. Auch die Korrelation zwischen NBZ und Nüchtern-Insulin, berechnet für die gesamte Patientenstichprobe (n= 103), erweist sich als statistisch nicht signifikant (r=0,09).

Tab. 12 Vergleich der mittleren Insulinwerte zum Zeitpunkt "0 min" in drei verschiedenen NBZ-Klassen

NBZ-Klassen (mg/100 ml)	mittl. Insulinkonz. ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n)	
NBZ < 100	25,2 ± 1,14 µU/ml	88
NBZ 100 – 130	26,7 ± 4,02 µU/ml	9
NBZ > 130	35,8 ± 15,18 µU/ml	5

Trifft man eine Einteilung der Patienten nach den Kriterien von Gutsche et al. bzw. EASD zur Klassifikation der Glucosetoleranz, so ergibt sich für die Unterschiede zwischen den mittleren Insulinspiegeln der einzelnen Gruppen folgender Zusammenhang:
Die statistische Analyse mit dem F-Test liefert signifikante Unterschiede zwischen den Varianzen der Mittelwerte der Patienten mit normaler Glucosetoleranz gegenüber den Patienten mit pathologischem BZ-Verhalten nach Gutsche et al. Deshalb wird im Welch-Test der Einzelvergleich durchgeführt, der einen signifikanten Unterschied auf dem 5 %-Niveau bestätigt.
In der Klassifikation gemäß den Empfehlungen der EASD läßt sich unter Anwendung des F-Tests und des Student-Tests ein vergleichbarer Unterschied zwischen den Patienten mit normaler und fraglich reduzierter Glucose-

toleranz ermitteln. ($p < 0{,}05$).
Für beide Fälle muß darauf hingewiesen werden, daß die einfache Varianzanalyse keine signifikanten Unterschiede ergibt.
Die Unterschiede zwischen den übrigen Gruppen beider Klassifikationen erweisen sich nach Durchführung der erwähnten statistischen Tests in keinem der Fälle als statistisch signifikant.

Tab. 13 Vergleich der mittleren Insulinwerte zum Zeitpunkt "0 min" in drei verschiedenen Glucosetoleranzklassen nach Gutsche et al.

Glucosetoleranz-Klassen	mittl. Insulinkonz. ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n)	
normal	22,6 ± 1,52 µU/ml	38
suspekt	25,4 ± 2,25 µU/ml	20
pathologisch	28,4 ± 2,32 µU/ml	45

Tab. 14 Vergleich der mittleren Insulinwerte zum Zeitpunkt "0 min" in drei verschiedenen Glucosetoleranzklassen gemäß den Empfehlungen der EASD

Glucosetoleranz-Klassen	mittl. Insulinkonz. ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n)	
normal	21,1 ± 1,52 µU/ml	36
suspekt	27,5 ± 1,53 µU/ml	48
pathologisch	29,7 ± 4,56 µU/ml	19

Vergleicht man die mittleren Insulinwerte von Patienten in vier nach dem relativen Gewicht gebildeten Untergruppen, so imponiert zunächst der deutliche Anstieg von Gruppe zu Gruppe, wie er in nachfolgender Tabelle zum Ausdruck kommt. Es fällt auf, daß in der Klasse "Broca > 130" keine weitere Steigerung der basalen Insulinsekretion mehr nachweisbar ist.
Die statistische Analyse der Varianzen mit dem F-Test sowie die Durchführung von Einzelvergleichen im Student- bzw. Welch-Test ergeben statistisch signifikante Unter-

schiede auf dem 5 %-Niveau für folgende Untergruppen:
zwischen den Gruppen "Broca < 90" und "Broca 90-110"
"Broca < 90" und "Broca 110-130"
"Broca < 90" und "Broca >130"
"Broca 90-110" und "Broca 111-130"

Es gilt auch hier die Einschränkung, daß nach der einfachen Varianzanalyse die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht entsprechend bewertet werden können.

Tab. 15 Vergleich der mittleren Insulinwerte zum Zeitpunkt "0 min" in vier verschiedenen Gewichtsklassen

Gewichtsklassen (%)			mittl. Insulinkonz. ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n)	
Broca	< 90		17,9 ± 1,19 µU/ml	24
Broca	90 – 110		23,6 ± 1,14 µU/ml	39
Broca	111 – 130		33,5 ± 3,68 µU/ml	24
Broca	> 130		32,3 ± 4,09 µU/ml	13

An dieser Stelle soll noch erwähnt werden, daß in denselben nach dem relativen Gewicht der Patienten gebildeten Untergruppen "Broca 90-110" sowie "Broca 111-130" eine statistisch signifikante Korrelation zwischen NBZ und basalem Insulinspiegel nachzuweisen ist ($r = 0,34$ bzw. $r = 0,42$). In den Klassen "Broca < 90" und "Broca > 130" ist diese Korrelation hingegen statistisch nicht signifikant.

3.4.2. Insulinverlauf während eines oGTT

Unter der Zufuhr einer definierten Glucosemenge zeigt die aus den Einzelmessungen an 103 Patienten gewonnene Verlaufskurve der Mittelwerte zunächst einen steilen Anstieg der Insulinkonzentration während der ersten 60 Minuten. Das Ausgangsniveau von 25,7 µU/ml steigt in diesem Zeitraum rasch auf einen Wert um 170 µU/ml an.
Die sich anschließende Phase zeigt von 60 - 120 Minuten

eine relative Konstanz der Werte mit einem Maximum bei 180 µU/ml.
Die deutlich erkennbare Abnahme des Insulinspiegels vom Zeitpunkt "120 min" an führt bis zum Zeitpunkt "180 min" zu einer mittleren Konzentration von 120 µU/ml, die noch weit über dem Ausgangsniveau liegt.

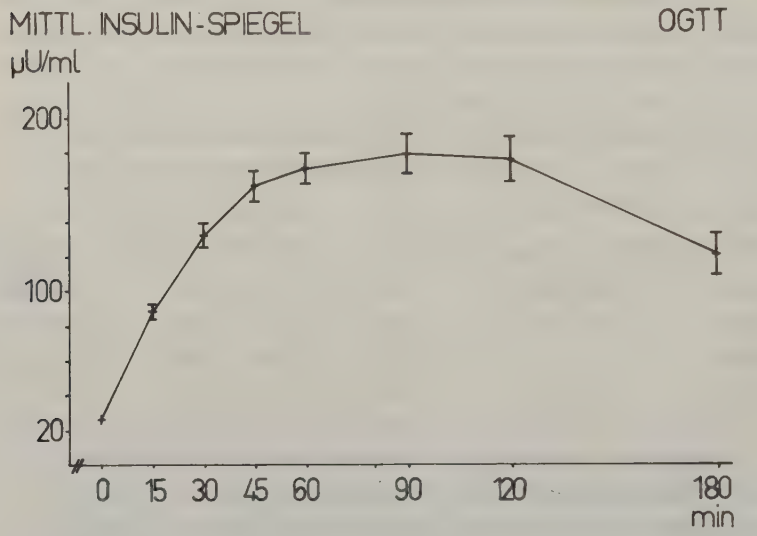


Abb. 10 Verlauf der mittleren Insulinkonzentration während eines oGTT, dargestellt für die gesamte Patientenstichprobe

Löst man sich von der Betrachtung des Gesamtkollektivs und geht zu einem Vergleich des Serum-Insulinverlaufes in verschiedenen Untergruppen der Patienten über, so lassen sich deutliche Unterschiede bezüglich der Insulinantwort auf oralen Glucosereiz hin erkennen.

Abbildung 11 (Einteilung der Patienten nach ihrem NBZ) zeigt, daß zwar die Gruppen "NBZ < 100" und "NBZ 100-130" nur unerheblich voneinander abweichen, daß die Patienten in der Gruppe "NBZ > 130" jedoch einen deutlich verlang-

samten Anstieg des Insulinspiegels in der initialen Phase (0 - 60 Minuten) aufweisen und weit niedrigere maximale Werte erreichen (120 µU/ml zum Zeitpunkt "90 min").

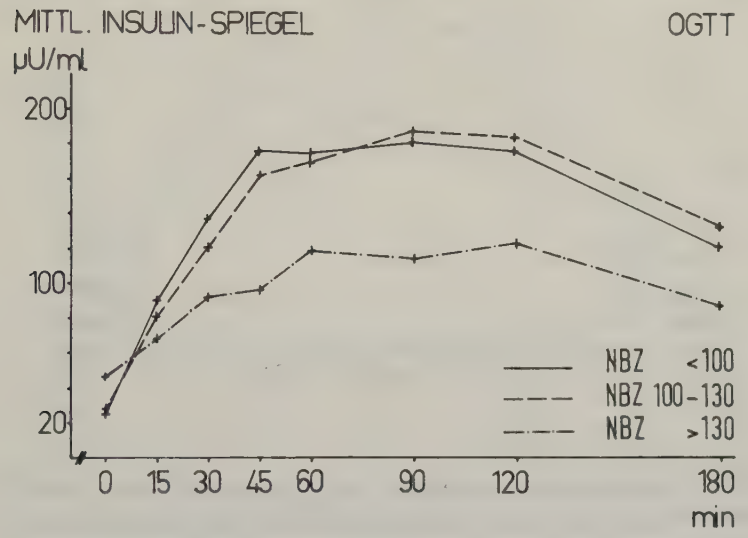


Abb. 11 Verlauf der mittleren Insulinkonzentration während eines oGTT, angegeben für drei verschiedene nach dem NBZ der Patienten gebildete Untergruppen

Die Abbildungen 12 und 13, in denen die Patienten nach ihrem BZ-Verhalten während eines oGTT gemäß Gutsche et al. bzw. den Empfehlungen der EASD klassifiziert wurden, heben andere Unterschiede zwischen den einzelnen Klassen mit unterschiedlicher Glucosetoleranz hervor.

Die Steigerung der Insulinsekretion als Antwort auf den Glucosereiz erfolgt hierbei in allen Gruppen sofort und mit gleicher Geschwindigkeit innerhalb der ersten 30 - 45 Minuten. Erst dann machen sich Abweichungen voneinander bemerkbar, die vor allem Zeitpunkt und Höhe der maximal erreichten Insulinkonzentrationen betreffen.

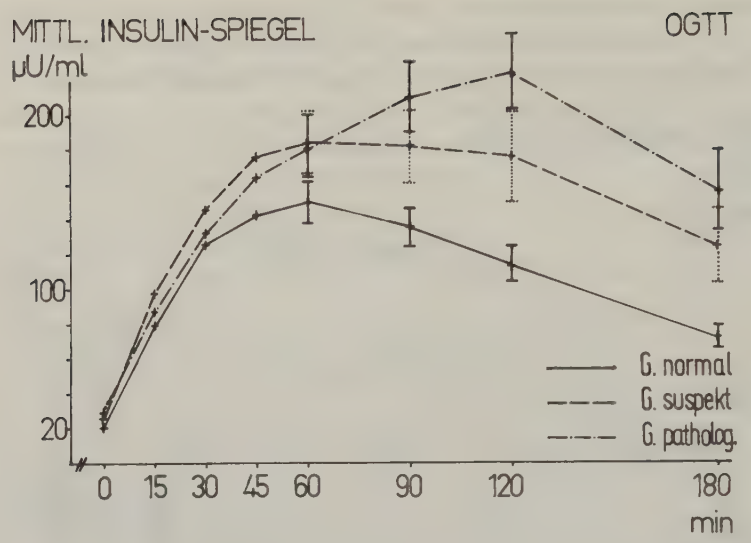


Abb. 12 Verlauf der mittleren Insulinkonzentration während eines oGTT, angegeben für drei verschiedene nach der Glucosetoleranz der Patienten gebildete Untergruppen (Kriterien von Gutsche et al.)

Während sich die Gruppen "normal" und "suspekt" nach Gutsche et al. lediglich durch die Höhe der maximal erreichten Werte voneinander unterscheiden (150 µU/ml gegenüber 184 µU/ml zum Zeitpunkt "60 min"), sich im Verlauf der Kurve aber ähneln, weist die Gruppe "pathologisch" neben einem höher liegenden Maximalwert (222 µU/ml) auch einen verlängerten Anstieg bis zum Zeitpunkt "120 min" auf.

Die nach den Kriterien der EASD gebildeten Gruppen "suspekt" und "pathologisch" zeigen beide diese verlängerte Anstiegsphase der Insulinantwort mit geändertem Kurvenverlauf bei vergleichbaren Maxima (212 µU/ml bzw. 196 µU/ml).

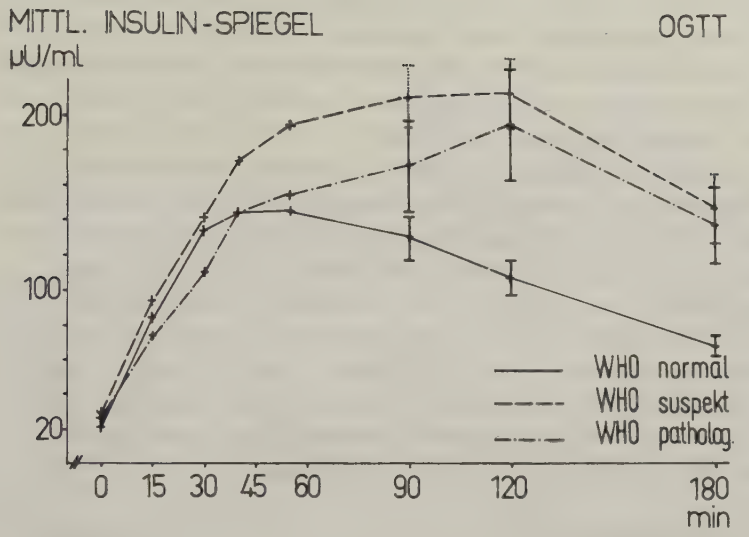


Abb. 13 Verlauf der mittleren Insulinkonzentration während eines oGTT, angegeben für drei verschiedene nach der Glucosetoleranz der Patienten gebildete Untergruppen (Kriterien der EASD)

In beiden Abbildungen (Abb. 12 und 13) heben sich die Patienten mit normaler Glucosetoleranz durch eine weit niedrigere maximale Insulinkonzentration (145 µU/ml zum Zeitpunkt "45 - 60 min") von den übrigen Gruppen ab.

Hinweise auf eine mögliche Beeinflussung der Insulinsekretion durch das relative Gewicht der Patienten während eines oGTT sind der nächsten Abbildung (Abb. 14) zu entnehmen.

Die initialen Phasen weisen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Gewichtsklassen auf, da die Anstiegssteilheit der Kurven in diesem Bereich beinahe identisch ist und nahe beieinander liegende Ausgangswerte vorliegen.

Bezüglich der Höhe und dem Zeitpunkt der maximal erreichten Insulinantwort fallen hingegen deutliche Unterschiede auf zwischen den Klassen "Broca<90" und "Broca 90-110" einerseits und den Klassen "Broca 111-130" und "Broca > 130" andererseits:
Patienten mit höherem relativem Gewicht erreichen im Rahmen dieser Studie Höchstwerte um 225 µU/ml (zum Zeitpunkt "90 min") gegenüber Patienten mit niedrigerem relativem Gewicht (180 µU/ml zum Zeitpunkt "45 - 60 min"). Daneben heben sich die Kurven dadurch voneinander ab, daß die Abnahme des Insulinspiegels bei Patienten mit einem relativen Gewicht unter 90 % sofort nach Erreichen des Höchstwertes beginnt, während die übrigen Patienten bis zum Zeitpunkt "120 min" eine Plateauphase aufweisen, die erst danach in die Abstiegsphase übergeht.

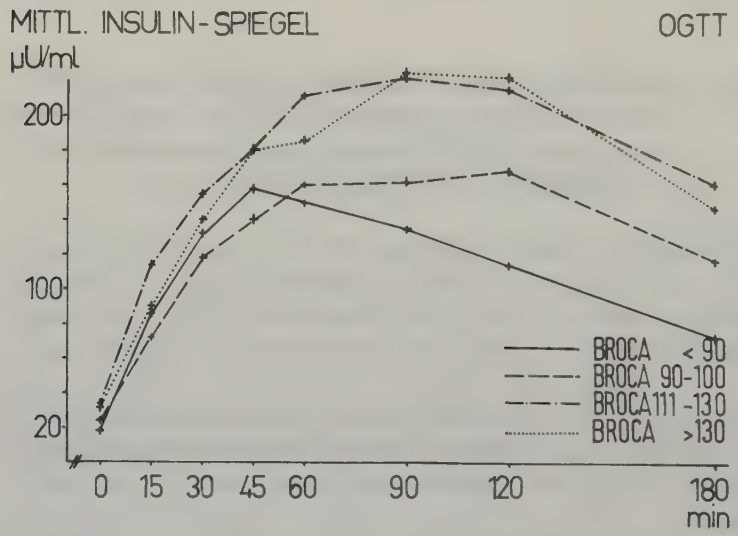


Abb. 14 Verlauf der mittleren Insulinkonzentration während eines oGTT, für vier verschiedene nach dem relativen Gewicht der Patienten gebildete Untergruppen

Die Darstellung des Kurvenverlaufes unter Differenzierung zwischen männlichen und weiblichen Patienten zeigt, daß die wesentlichen Charakteristika für beide Gruppen miteinander übereinstimmen. Lediglich in der Höhe der Werte zu den einzelnen Abnahmezeiten unterscheiden sich die beiden Gruppen insofern, als der mittlere Insulinspiegel für weibliche Patienten stets höhere Werte annimmt als für männliche Patienten.

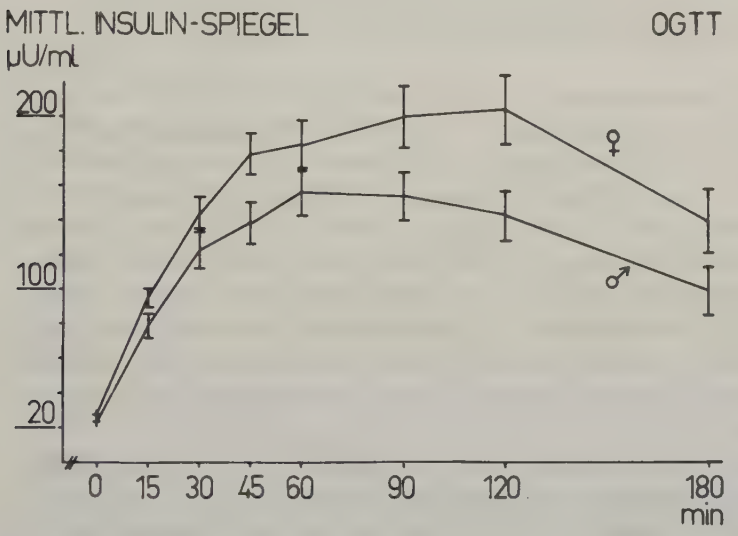


Abb. 15 Verlauf der mittleren Insulinkonzentration während eines oGTT unter Berücksichtigung des Geschlechtes der Patienten

3.4.3. Gesamtflächen unter den Kurven und Reaktionsflächen

Aus den schon in 3.3.3. genannten Gründen werden hier lediglich die Reaktionsflächen auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen untersucht. Auch für den Insulinverlauf werden zu diesem Zweck sowohl die Fläche "0 - 120 min" als auch die

Fläche "0 - 180 min" ermittelt.

Die Mittelwerte der Reaktionsflächen in Untergruppen, gebildet nach dem NBZ der Patienten, unterscheiden sich statistisch nicht signifikant voneinander (einfache Varianzanalyse, F-Test, Welch- bzw. Student-Test).

Auch nach dem relativen Gewicht gebildete Untergruppen weisen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den mittleren Reaktionsflächen auf.

Für Untergruppen, gebildet nach der Glucosetoleranz der Patienten, lassen sich mit Einschränkung signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nachweisen. Nur unter Vernachlässigung der einfachen Varianzanalyse ergeben sich in Untergruppen nach Gutsche et al. für die Reaktionsflächen "0 - 180 min" statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit normaler und pathologisch veränderter Glucosetoleranz sowie zwischen Patienten mit fraglich reduzierter und pathologisch herabgesetzter Glucosetoleranz (F-Test, Welch-Test bzw. Student-Test).
Für die Untergruppen nach EASD lassen sich mit derselben Einschränkung unter Anwendung derselben statistischen Methoden entsprechende Unterschiede nur zwischen den Patienten mit normaler und fraglich verminderter Glucosetoleranz ermitteln. Dies gilt jedoch sowohl für die Flächen "0 - 120 min" als auch "0 - 180 min".

Die Unterschiede zwischen den mittleren Reaktionsflächen von männlichen und weiblichen Patienten erweisen sich auf dem 5 %-Niveau als statistisch signifikant (F-Test, Student-Test).

3.5. C - Peptid

3.5.1. Nüchternwerte

Die Nüchternwerte der 103 Patienten bewegen sich zwischen 0,8 ng/ml und 11,5 ng/ml. Der Mittelwert beträgt 3,6 ng/ml, die Einzelwerte sind nicht normalverteilt.
Der Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten hinsichtlich des mittleren Nüchternwertes erweist sich unter Anwendung des F-Tests und Student-Tests als nicht statistisch signifikant.

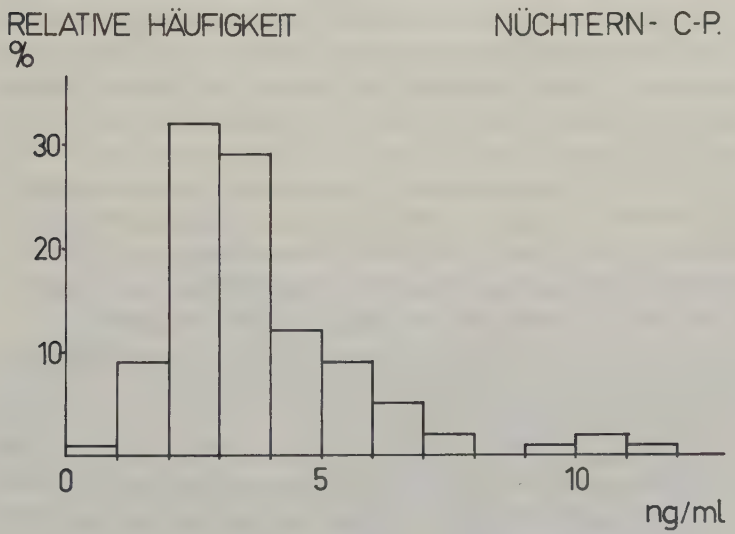


Abb. 16 Verteilung der Nüchternwerte des C-Peptid-Spiegels, dargestellt als relative Häufigkeit in Klassen mit einer Schrittweite von 1 ng/ml

Untersucht man die Höhe des mittleren C-Peptid-Spiegels zum Zeitpunkt "0 min" in nach dem NBZ gebildeten Untergruppen, so findet man eine fast identische Konstellation der Werte innerhalb und zwischen den einzelnen Gruppen, wie sie schon für die entsprechenden Serum-

Insulinwerte nachgewiesen worden war (3.4.1.).

Tab. 16 Vergleich der mittleren C-Peptid-Spiegel zum Zeitpunkt "0 min" in drei verschiedenen NBZ-Klassen

NBZ-Klassen (mg/100ml)			mittl. C-Peptidkonz. ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n)	
NBZ	<	100	3,6 ± 0,19 ng/ml	88
NBZ 100	–	130	4,4 ± 0,63 ng/ml	9
NBZ	>	130	4,0 ± 1,44 ng/ml	5

Nur die Werte der Patienten mit einem NBZ unter 100 mg/100 ml und der Patienten mit einem NBZ über 130 mg/100 ml unterscheiden sich - unter Vernachlässigung der einfachen Varianzanalyse und Anwendung des F- und des Student-Tests - auf dem 5 %-Niveau als statistisch signifikant.

Auch die Korrelation zwischen Nüchternblutzucker und basaler C-Peptid-Sekretion ist weder in der gesamten Patientenstichprobe noch in Gruppen unterschiedlicher Glucosetoleranz (Gutsche et al., EASD) statistisch zu sichern. Eine gewisse Ausnahme bilden die Gewichtsklassen nach Broca, wobei in der Klasse "Broca 90-110" die Korrelation zwischen den genannten Parametern am engsten (r = 0,53) und statistisch signifikant ist.

Tab. 17 Vergleich der mittleren C-Peptid-Spiegel zum Zeitpunkt "0 min" in drei verschiedenen Glucosetoleranzklassen (Kriterien nach Gutsche et al.)

Glucosetoleranz-Klassen	mittl. C-Peptidkonz. ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n)	
normal	3,0 ± 0,28 ng/ml	38
suspekt	3,9 ± 0,47 ng/ml	20
pathologisch	4,1 ± 0,29 ng/ml	45

Auch in dieser und in der nächsten Tabelle (Tab. 17 u. 18) kommt die Parallelität zwischen Insulin- und C-Peptid-Spiegel zum Ausdruck.

Tab. 18 Vergleich der mittleren C-Peptid-Spiegel zum Zeitpunkt "0 min" in drei verschiedenen Glucosetoleranzklassen (Kriterien gemäß EASD)

Glucosetoleranzklassen	mittl. C-Peptidkonz. ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n)	
normal	2,9 ± 0,28 ng/ml	36
suspekt	4,1 ± 0,26 ng/ml	48
pathologisch	4,1 ± 0,55 ng/ml	19

Deutlich heben sich die in beiden Klassifikationen nahe beieinander liegenden Gruppen "suspekt" und "pathologisch" von Patienten mit normaler Glucosetoleranz ab. Doch beschränkt sich die statistische Signifikanz auf die Unterschiede zwischen den Gruppen "normal" und "pathologisch" in der Klassifikation nach Gutsche et al. sowie zwischen den Gruppen "normal" und "suspekt" in der Klassifikation der EASD. (F-Test und Student-Test, Vernachlässigung der einfachen Varianzanalyse)

Tab. 19 Vergleich der mittleren C-Peptid-Spiegel zum Zeitpunkt "0 min" in vier verschiedenen Gewichtsklassen nach Broca

Gewichtsklassen (%)			mittl. C-Peptidkonz. ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n)	
Broca	<	90	2,6 ± 0,21 ng/ml	24
Broca	90 –	110	3,4 ± 0,20 ng/ml	39
Broca	111 –	130	4,9 ± 0,44 ng/ml	24
Broca	>	130	4,8 ± 0,82 ng/ml	13

Statistisch signifikante Unterschiede finden sich zwischen denselben Patientengruppen wie bei der Untersuchung der entsprechenden Insulinwerte (3.4.1.).

3.5.2. C-Peptid-Verlauf während eines oGTT

Sowohl der Verlauf der Werte aller Patienten als auch der Verlauf der Werte in Untergruppen stimmt im wesentlichen mit dem Verlauf der entsprechenden Insulinwerte überein.

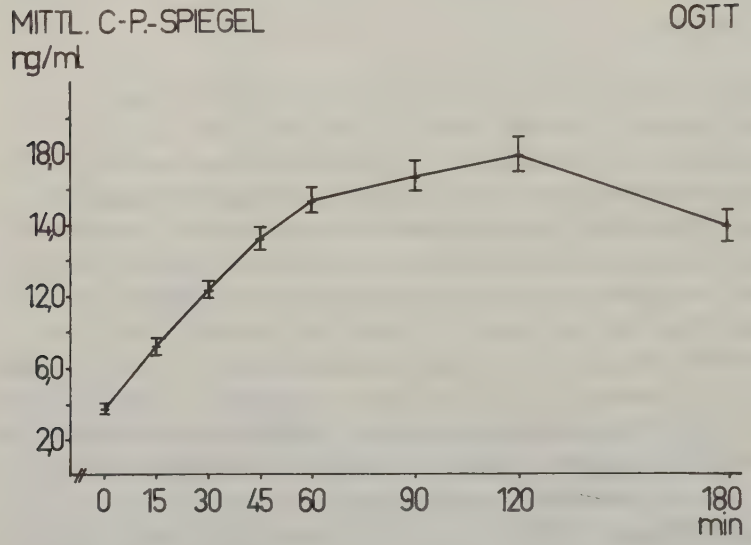


Abb. 17 Verlauf der mittleren C-Peptid-Konzentration während eines oGTT, dargestellt für die gesamte Patientenstichprobe

Der zeitliche Ablauf der Phasen (initiale Anstiegsphase, Plateau- und Abstiegsphase) ist weitgehend identisch, auch die Steilheit entsprechender Kurvenabschnitte ist vergleichbar.

Außerdem liegen, verglichen mit den Insulinverlaufskurven, ähnliche Verhältnisse zwischen den jeweils erreichten Höchstwerten in den einzelnen Untergruppen vor. Auch die Zeitpunkte, zu denen diese Maxima erreicht werden, stimmen zwischen Insulin und C-Peptid weitgehend überein.

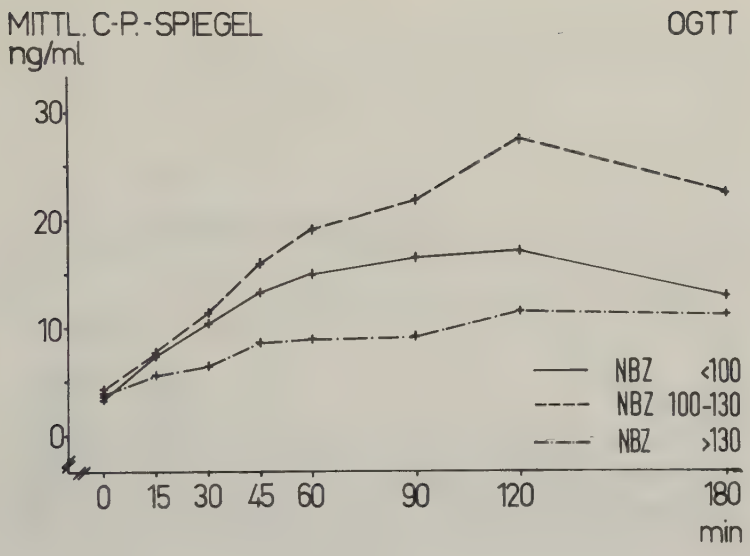


Abb. 18 Legende siehe Seite 57

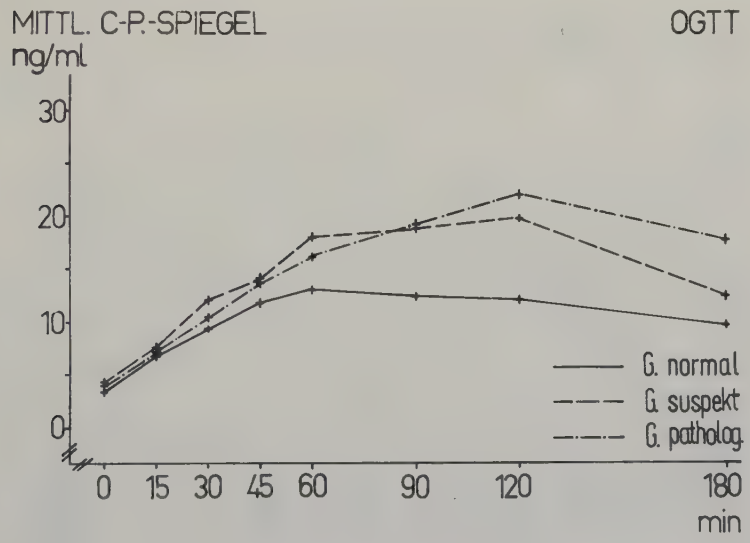


Abb. 19 Legende siehe Seite 57

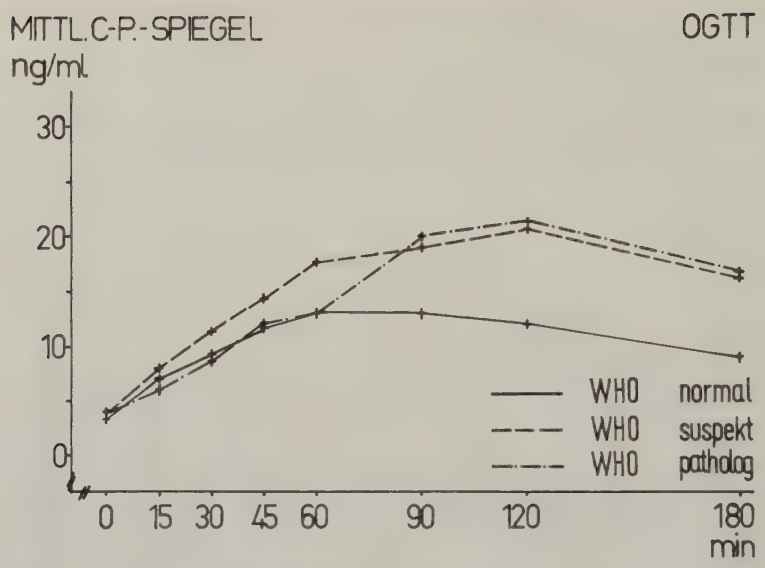


Abb. 20 Legende siehe Seite 57

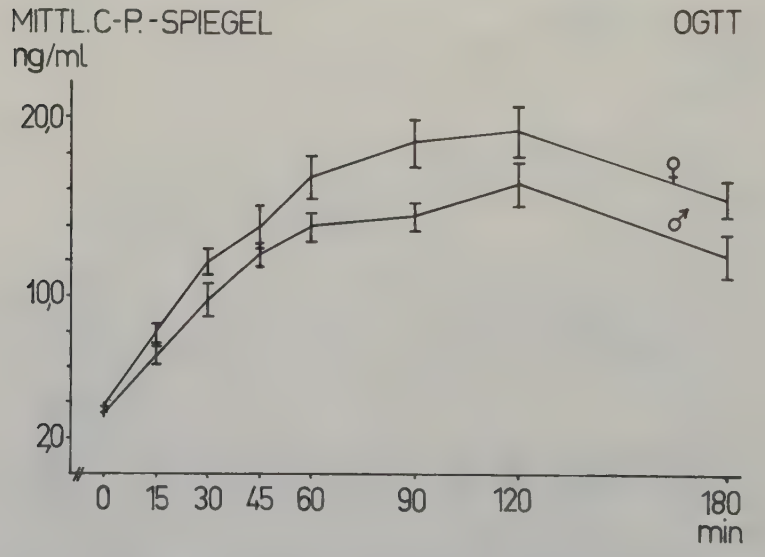


Abb. 12 Legende siehe Seite 57

Legende zu Abb. 18

Verlauf der mittleren C-Peptid-Konzentration während eines oGTT, angegeben für drei verschiedene, nach dem NBZ der Patienten gebildete Untergruppen

Legende zu Abb. 19

Verlauf der mittleren C-Peptid-Konzentration während eines oGTT, angegeben für drei nach unterschiedlicher Glucosetoleranz der Patienten gebildete Untergruppen (Kriterien nach Gutsche et al.)

Legende zu Abb. 20

Verlauf der mittleren C-Peptid-Konzentration während eines oGTT, angegeben für drei unterschiedliche, nach der Glucosetoleranz der Patienten gebildete Untergruppen (Kriterien nach EASD)

Legende zu Abb. 21

Verlauf der mittleren C-Peptid-Konzentration während eines oGTT, unter Berücksichtigung des Geschlechtes der Patienten

3.5.3. Gesamtflächen unter den Kurven und Reaktionsflächen

Aus den in 3.3.3. genannten Gründen werden auch hier lediglich die Reaktionsflächen auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen untersucht. Auch in diesem Falle werden sowohl die Flächen von "0 - 120 min" als auch von "0 - 180 min" berechnet.

Wie die mittleren Insulinreaktionsflächen unterscheiden sich auch die mittleren C-Peptid-Reaktionsflächen in nach dem relativen Gewicht der Patienten gebildeten Untergruppen statistisch nicht signifikant voneinander, berechnet von "0 - 120 min" wie von "0 - 180 min".

Eine weitere Parallelität der beiden Parameter zeigt sich darin, daß sich in beiden Fällen die geschlechtsspezifischen Unterschiede zwischen den Reaktionsflächen als statistisch signifikant erweisen. Auch dies gilt für die Flächen "0 - 120 min" und "0 - 180 min".

Während bei Insulin-Reaktionsflächen in nach dem NBZ gebildeten Untergruppen zwischen keiner der Untergruppen signifikante Unterschiede nachweisbar sind, ist dies für die C-Peptid-Reaktionsflächen zum Teil möglich:
Mit der Einschränkung einer fehlenden Inhomogenität in der einfachen Varianzanalyse lassen sich zwischen den Gruppen "NBZ < 100" und "NBZ > 130" sowie zwischen den Gruppen "NBZ 100-130" und "NBZ > 130" Unterschiede für die Fläche "0 - 120 min" nachweisen (F-Test, Student-Test). Für die Fläche "0 - 180 min" finden sich unter Anwendung derselben Methode zwischen allen Gruppen statistisch signifikante Unterschiede auf dem 5 %-Niveau.

Für die nach der Glucosetoleranz der Patienten gebildeten Untergruppen finden sich ebenfalls unter der genannten Einschränkung statistisch signifikante Unterschiede nur zwischen folgenden Gruppen:

a) nach Gutsche et al.

zwischen den Patienten mit normaler und fraglich reduzierter Glucosetoleranz für die Fläche "0 - 120 min" sowie für die Fläche "0 - 180 min" und zwischen den Patienten mit normaler und pathologisch reduzierter Glucosetoleranz nur für die Fläche "0 - 180 min" (F-Test, Welch-Test);

b) gemäß EASD

zwischen den Patienten mit normaler und fraglich reduzierter Glucosetoleranz ebenfalls für beide Reaktionsflächen und zwischen den Patienten mit fraglich und pathologisch veränderter Glucosetoleranz für die Fläche "0 - 120 min" (F-Test, Welch- bzw. Student-Test).

3.6. HbA_1

3.6.1. Nüchternwerte

Die Verteilung der Nüchternwerte entspricht annähernd einer Normalverteilung. Die Einzelwerte bewegen sich zwischen 4,0 und 11,7 %. Der mittlere HbA_1-Wert beträgt zum Zeitpunkt "0 min" 7,4 %, wobei für Männer ein Mittelwert von 7,7 %, für Frauen ein Mittelwert von 7,2 % ermittelt werden kann.

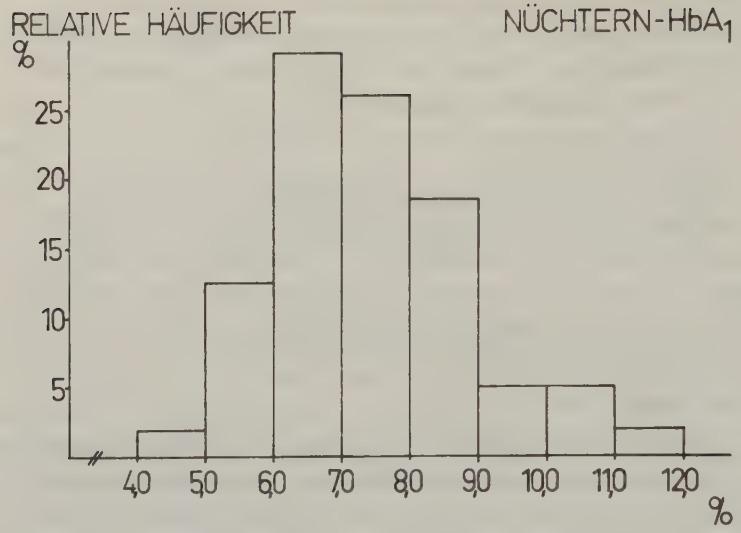


Abb. 22 Verteilung der HbA_1-Werte zum Zeitpunkt "0 min", dargestellt als relative Häufigkeit in Klassen mit einer Schrittweite von 1,0 %

Werden die Patienten nach ihrem NBZ in drei verschiedene Gruppen eingeteilt, ergeben sich im Gegensatz zu anderen Einteilungen die größten Unterschiede zwischen den mittleren HbA_1-Konzentrationen von Gruppe zu Gruppe.

Tab. 20 Vergleich der mittleren HbA_1-Konzentrationen (Nüchternwerte) in drei verschiedenen nach dem NBZ der Patienten gebildeten Untergruppen

NBZ-Klassen (mg/100 ml)				mittl. HbA_1-Konz. ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n)	
NBZ		<	100	7,2 ± 0,13 %	88
NBZ	100	–	130	8,0 ± 0,65 %	9
NBZ		>	130	10,2 ± 0,61 %	5

Die einfache Varianzanalyse erlaubt auch hier nicht, die auffallenden Unterschiede von Gruppe zu Gruppe als signifikant zu bezeichnen, obwohl der F-Test wie der Student-

Test zwischen den Gruppen "NBZ < 100" und "NBZ > 130" statistisch signifikante Unterschiede der mittleren HbA_1-Konzentrationen bestätigen.

Auch die Untergruppen nach Gutsche et al. bzw. gemäß den Kriterien der EASD zur Klassifikation der Glucosetoleranz zeigen eine Zunahme der mittleren HbA_1-Konzentration von Gruppe zu Gruppe.

Tab. 21 Vergleich der mittleren HbA_1-Konzentrationen (Nüchternwerte) in drei verschiedenen nach der Glucosetoleranz der Patienten gebildeten Untergruppen (Kriterien nach Gutsche et al.)

Glucosetoleranz-Klassen	mittl. HbA_1-Konz. ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n)	
normal	7,0 ± 0,20 %	38
suspekt	7,1 ± 0,32 %	20
pathologisch	8,0 ± 0,22 %	45

Tab. 22 Vergleich der mittleren HbA_1-Konzentrationen (Nüchternwerte) in drei verschiedenen nach der Glucosetoleranz der Patienten gebildeten Untergruppen (Kriterien der EASD)

Glucosetoleranz-Klassen	mittl. HbA_1-Konz. ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n)	
normal	7,0 ± 0,23 %	36
suspekt	7,4 ± 0,18 %	48
pathologisch	8,4 ± 0,37 %	19

Auch hier stehen die Ergebnisse der Varianzanalyse im F-Test bzw. der Einzelvergleiche im Student-Test den Ergebnissen der einfachen Varianzanalyse gegenüber. Unter diesem Vorbehalt unterscheiden sich in beiden Klassifikationen die Mittelwerte der Gruppen "normal" und "pathologisch" sowie der Gruppen "suspekt" und "pathologisch" statistisch signifikant voneinander.

Innerhalb verschiedener Alters- (Tab. 23) sowie Gewichtsklassen (Tab. 24) lassen sich keinerlei verwertbare Unterschiede zwischen den mittleren HbA_1-Spiegeln festhalten.

Tab. 23 Vergleich der mittleren HbA_1-Konzentrationen (Nüchternwerte) in vier verschiedenen nach dem Alter der Patienten gebildeten Untergruppen

Altersklassen (Jahre)		mittl. HbA_1-Konz. ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n)	
Alter	≤ 20	7,4 ± 0,57 %	5
Alter	21 – 40	7,3 ± 0,27 %	29
Alter	41 – 60	7,5 ± 0,22 %	50
Alter	> 60	7,3 ± 0,35 %	16

Tab. 24 Vergleich der mittleren HbA_1-Konzentrationen (Nüchternwerte) in vier verschiedenen nach dem relativen Gewicht der Patienten gebildeten Untergruppen

Gewichtsklassen (%)		mittl. HbA_1-Konz. ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, n)	
Broca	< 90	7,8 ± 0,39 %	24
Broca	90 – 110	7,3 ± 0,20 %	39
Broca	111 – 130	7,3 ± 0,24 %	24
Broca	> 130	7,6 ± 0,42 %	13

Die Korrelation zwischen HbA_1-Spiegel und Alter (r = 0,04) sowie die Korrelation zwischen HbA_1-Spiegel und relativem Gewicht der Patienten (r = 0,02) - berechnet für die gesamte Patientenstichprobe - ist statistisch nicht signifikant (siehe Bildanhang).

Die nachfolgenden Aufstellungen (Tab. 25 - 27) zeigen die starke Überlappung der Einzelwerte in verschiedenen Untergruppen, was für die Frage von großer Bedeutung ist, inwieweit die einmalige HbA_1-Bestimmung geeignet ist, einen oGTT zu ersetzen.

Tab. 25 Vergleich der unteren und oberen Grenzen der HbA_1-Werte in nach dem NBZ der Patienten gebildeten Untergruppen

NBZ-Klassen (mg/100 ml)	minimaler bzw. max. Wert, n		
NBZ < 100	4,9 %	10,5 %	88
NBZ 100 – 130	4,0 %	10,5 %	9
NBZ > 130	8,7 %	11,7 %	5

Tab. 26 Vergleich der unteren und oberen Grenzen der HbA_1-Werte in nach dem Ausmaß der Glucosetoleranz der Patienten gebildeten Untergruppen (Gutsche et al.)

Glucosetoleranz-Klassen	minimaler bzw. max. Wert, n		
normal	4,0 %	10,1 %	38
suspekt	4,5 %	10,5 %	20
pathologisch	5,2 %	11,7 %	45

Tab. 27 Vergleich der unteren und oberen Grenzen der HbA_1-Werte in nach der Glucosetoleranz der Patienten gebildeten Untergruppen (EASD)

Glucosetoleranz-Klassen	minimaler bzw. max. Wert, n		
normal	4,0 %	10,0 %	36
suspekt	5,2 %	10,5 %	48
pathologisch	6,2 %	11,7 %	19

Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß die einzelnen Werte innerhalb der jeweils erfaßten Bereiche in einem Ausmaß unterschiedlich verteilt sind, das das Zustandekommen unterschiedlicher Mittelwerte erklärt.

3.6.2. HbA_1-Verlauf während eines oGTT

Die Verlaufskurve der Mittelwerte (n = 103) weicht vom Ausgangswert nach oben und unten nur um einen insignifikanten Betrag ab.
Man erhält einen parallelen Kurvenverlauf, wenn männliche und weibliche Patienten gesondert betrachtet werden.

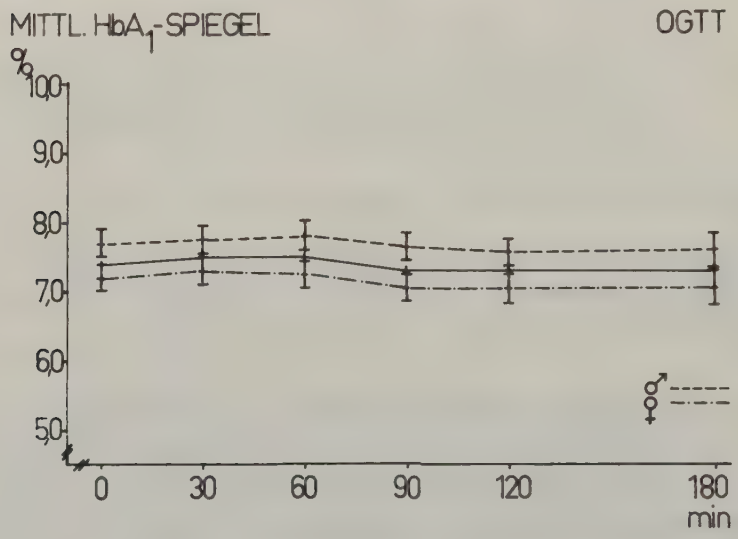


Abb. 23 Verlauf der mittleren HbA_1-Konzentration während eines oGTT, dargestellt für die gesamte Patientenstichprobe sowie für männliche und weibliche Patienten

In den folgenden drei Abbildungen wird der Verlauf der HbA_1-Konzentration während eines oGTT in den verschiedenen Untergruppen dargestellt.

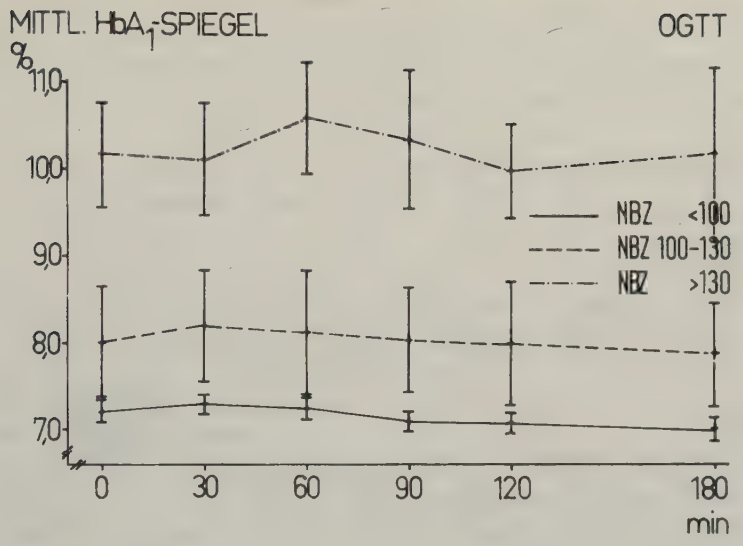


Abb. 24 Legende siehe Seite 66

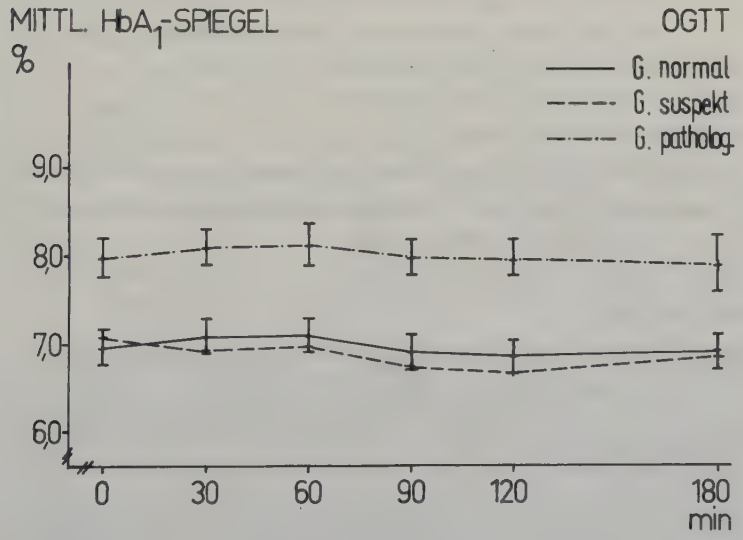


Abb. 25 Legende siehe Seite 66

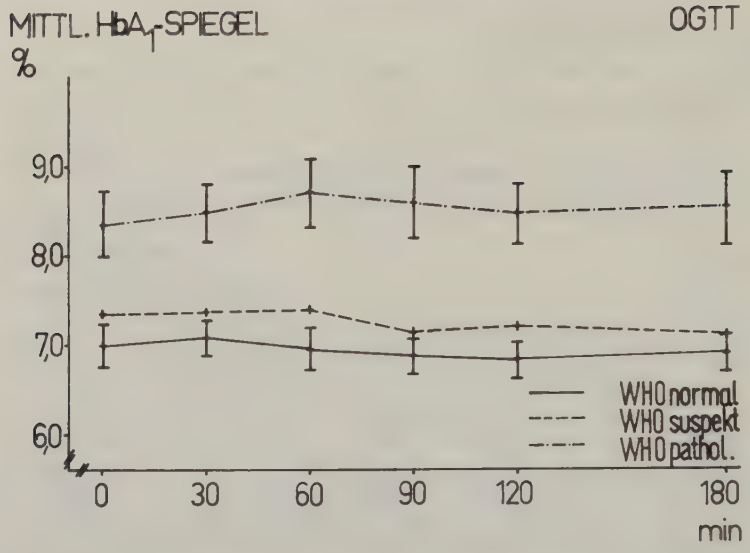


Abb. 26 Verlauf der mittleren HbA_1-Konzentration während eines oGTT, angegeben für drei verschiedene nach der Glucosetoleranz der Patienten gebildete Untergruppen (Klassifikation der EASD).

Legende zu Abb. 24

Verlauf der mittleren HbA_1-Konzentration während eines oGTT, angegeben für drei verschiedene nach dem NBZ der Patienten gebildete Untergruppen

Legende zu Abb. 25

Verlauf der mittleren HbA_1-Konzentration während eines oGTT, angegeben für drei verschiedene nach der Glucosetoleranz der Patienten gebildete Untergruppen (Klassifikation nach Gutsche et al.)

In keiner der nach unterschiedlichen Kriterien gebildeten Untergruppen (NBZ, Gutsche et al., EASD) tritt eine deutliche Veränderung des HbA_1-Spiegels unter der Zufuhr

einer definierten Glucosemenge auf.
Der einzige Aspekt, in dem sich die Untergruppen voneinander abheben, ist das Ausgangsniveau der HbA_1-Konzentration selbst, das in 3.6.1. ausführlich erörtert wurde.

3.6.3. Gesamtflächen unter den Kurven und Reaktionsflächen

Eine Überprüfung der Unterschiede zwischen den Gesamtflächen verschiedener Untergruppen wird auch hier (vgl. 3.3.3.) nicht durchgeführt. Die Reaktionsflächen, berechnet von "0 - 120 min" sowie von "0 - 180 min", liefern gegenüber den genuinen HbA_1-Verlaufskurven keine zusätzlichen Informationen.
Da die HbA_1-Spiegel während eines oGTT sowohl Werte unterhalb als auch oberhalb der Ausgangskonzentration annehmen, ergeben sich bei der Berechnung der Reaktionsflächen sowohl positive als auch negative Beträge, deren Summen sich gegenseitig annähernd aufheben, wenn der Berechnung die Werte der gesamten Patientenstichprobe zugrunde gelegt werden.
Dieser Befund kann als bestätigender Hinweis dafür gewertet werden, daß sich die HbA_1-Konzentrationen während eines oGTT in der vorliegenden Untersuchung nicht im Sinne eines Anstieges verändern, ein Befund, der sich auch in den Originalkurven manifestiert.

3.6.4. Korrelationen zwischen HbA_1 und verschiedenen Parametern eines oGTT

Faßt man alle Patienten - ungeachtet ihrer jeweils vorliegenden Glucosetoleranz oder ihres NBZ - zusammen, so ergeben sich statistisch signifikante Korrelationen zwischen Ausgangs-HbA_1-Spiegel und NBZ der Patienten sowie zwischen basalem HbA_1-Spiegel und den BZ-Werten zu verschiedenen Zeitpunkten während eines oGTT. Die Korrelationen zwischen HbA_1 und BZ "120 min" bzw. BZ "180

min" sind mit r = 0,53 bzw. r = 0,52 am engsten (Tab. 28).

Tab. 28 Vergleich der Korrelationen zwischen dem HbA_1-Spiegel zum Zeitpunkt "0 min" und verschiedenen BZ-Spiegeln während eines oGTT, ermittelt für die gesamte Patientenstichprobe

Y-Achse	X-Achse	r	Signifikanz
HbA_1 "0 min"	BZ " 0 min"	0,48	$p < 0,05$
"	" 15 min"	0,35	"
"	" 30 min"	0,34	"
"	" 60 min"	0,39	"
"	" 90 min"	0,45	"
"	" 120 min"	0,53	"
"	" 180 min"	0,52	"

Auch zwischen dem HbA_1-Spiegel zum Zeitpunkt "0 min" und einzelnen Flächen unter der Kurve des BZ-Verlaufes während des oGTT besteht ein statistischer Zusammenhang:

Die Korrelation zwischen der basalen HbA_1-Konzentration und der Gesamtfläche unter der BZ-Kurve erweist sich sowohl für "0 - 120 min" ($r = 0,44$, $p < 0,05$), als auch für " 0 - 180 min" ($r = 0,46$, dto.) als statistisch signifikant. Die Korrelation zwischen der basalen HbA_1-Konzentration und der BZ-Reaktionsfläche erweist sich hingegen nur für "0 - 180 min" als statistisch signifikant ($r = 0,26$, $p < 0,05$). Für die Beziehung zwischen HbA_1 und der BZ-Reaktionsfläche von "0 - 120 min" ergibt sich ein partialer Korrelationskoeffizient von 0,11 ($p > 0,05$), für die Reaktionsfläche von "0 - 180 min" ein Wert von 0,08 ($p > 0,05$).

Untersucht man die Korrelationen zwischen dem HbA_1-Spiegel zum Zeitpunkt "0 min" und verschiedenen BZ-Spiegeln während eines oGTT in nach der Glucosetoleranz der Patienten gebildeten Untergruppen, so ergeben sich folgende Besonderheiten:
Für Patienten mit normaler und fraglich eingeschränkter Glucosetoleranz nach Gutsche et al. liegen keine sta-

tistisch zu sichernden Korrelationen zwischen den genannten Parametern vor, für Patienten mit pathologischer Glucosetoleranz hingegen sind die Korrelationen ausnahmslos statistisch signifikant (Tab. 29).

Tab. 29 Vergleich der Korrelationen zwischen dem HbA_1-Spiegel zum Zeitpunkt "0 min" und verschiedenen BZ-Spiegeln während eines oGTT, ermittelt für drei verschiedene nach der Glucosetoleranz der Patienten gebildeten Untergruppen (Kriterien nach Gutsche et al.)

Klasse	HbA_1	BZ	r	p	n
normal	"0 min"	" 0 min"	0,02	n.s.	37
suspekt	"	"	0,11	n.s.	20
pathologisch	"	"	0,62	< 0,05	45
normal	"	" 60 min"	0,40	< 0,05	38
suspekt	"	"	0,02	n.s.	20
pathologisch	"	"	0,49	< 0,05	45
normal	"	" 120 min"	0,01	n.s.	38
suspekt	"	"	0,18	n.s.	20
pathologisch	"	"	0,62	< 0,05	45
normal	"	" 180 min"	0,02	n.s.	34
suspekt	"	"	0,04	n.s.	17
pathologisch	"	"	0,64	< 0,05	40

Werden die Patienten gemäß den Richtlinien der EASD klassifiziert, so liegen ähnliche Verhältnisse vor:
Patienten mit normaler Glucosetoleranz weisen keinen verwertbaren Zusammenhang zwischen den entsprechenden Parametern auf, Patienten mit fraglich eingeschränkter Glucosetoleranz lediglich zwischen HbA_1 "0 min" und BZ "0 min" ($r = 0,29$, $p < 0,05$) einerseits und zwischen HbA_1 "0 min" und BZ "120 min" ($r = 0,40$, $p < 0,05$).
Innerhalb der Gruppe mit pathologisch herabgesetzter Glu-

cosetoleranz hingegen bestehen ausnahmslos statistisch signifikante Korrelationen, die überdies wesentlich enger sind als die in der Klassifikation nach Gutsche et al. (Tab. 30).

Tab. 30 Vergleich der Korrelationen zwischen dem HbA_1-Spiegel zum Zeitpunkt "0 min" und verschiedenen BZ-Spiegeln während eines oGTT, ermittelt für drei verschiedene nach der Glucosetoleranz der Patienten gebildeten Untergruppen (gemäß EASD)

Klasse	HbA_1	BZ	r	p	n
normal	"0 min"	" 0 min"	0,02	n.s.	35
suspekt	"	"	0,29	< 0,05	49
pathologisch	"	"	0,74	< 0,05	19
normal	"	" 60 min"	0,24	n.s.	36
suspekt	"	"	0,08	n.s.	48
pathologisch	"	"	0,76	< 0,05	19
normal	"	" 120 min"	0,03	n.s.	35
suspekt	"	"	0,40	< 0,05	48
pathologisch	"	"	0,77	< 0,05	19
normal	"	" 180 min"	0,00	n.s.	31
suspekt	"	"	0,30	n.s.	44
pathologisch	"	"	0,78	< 0,05	16

Weder zwischen dem basalen HbA_1-Spiegel und den 120-Minuten Werten des Insulin- bzw. C-Peptid-Spiegels noch zwischen dem HbA_1-Spiegel und den Gesamt- bzw. Reaktionsflächen dieser beiden Parameter lassen sich statistisch signifikante Korrelationen nachweisen, wenn die Berechnung für die gesamte Patientenstichprobe erfolgt.

Die Abbildungen sämtlicher hier genannten Korrelationen finden sich im Bildanhang.

4. Diskussion

Unter der Fragestellung, inwieweit die einmalige Bestimmung der Konzentration von Hämoglobin A_1 (HbA_1) geeignet ist, die orale Glucosebelastung bei der Suche nach Patienten mit eingeschränkter Glucosetoleranz zu ersetzen, sollen in den ersten beiden Abschnitten der Diskussion die Ergebnisse der HbA_1-Bestimmung bei 103 Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen erörtert sowie die Beziehungen zu verschiedenen Parametern eines oralen Glucosetoleranztestes (oGTT) aufgezeigt und mit Aussagen anderer Autoren in Beziehung gesetzt werden.
Im dritten Abschnitt der Diskussion soll die Bedeutung kurzfristiger Blutzuckerschwankungen auf die Höhe des HbA_1-Spiegels - ausgehend von eigenen Untersuchungen über den HbA_1-Verlauf unter den Bedingungen eines oGTT - besprochen und ihre Auswirkungen auf die Aussagekraft einer einmaligen HbA_1-Bestimmung geprüft werden.

4.1. Ergebnisse der HbA_1-Bestimmung

Die in dieser Untersuchung an 103 Patienten ermittelten HbA_1-Werte bewegen sich zwischen 4,0 % und 11,7 %.
Der Mittelwert, berechnet aus den Einzelwerten aller Patienten, ungeachtet ihres Nüchternblutzuckers (NBZ) oder ihrer Glucosetoleranz, beträgt 7,4 $\pm$ 0,14 % ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).
Patienten, deren NBZ einen Wert von 13o mg/100 ml überschreitet, heben sich mit ihrem mittleren HbA_1-Spiegel (10,2 $\pm$ 0,61 %, n = 5) deutlich, jedoch statistisch nicht signifikant von Patienten ab, deren NBZ unter 100 mg/100 ml bzw. zwischen 100 mg/100 ml und 130 mg/100 ml liegt (7,2 $\pm$ 0,13 %, n = 88 bzw. 8,0 $\pm$ 0,65 %, n = 9).
Werden die Patienten nach ihrer Glucosetoleranz eingeteilt, so liegen die mittleren HbA_1-Werte noch näher beieinander als in nach dem NBZ gebildeten Untergruppen. Die Zunahme der Werte von Gruppe zu Gruppe kann auch hier statistisch nicht gesichert werden.

Die Verteilungen der Einzelwerte der jeweiligen Patientengruppen überlappen sich weitestgehend, wobei durch die Unterschiedlichkeit der Verteilungen differente Mittelwerte resultieren.

4.1.1. Problematik der Ermittlung eines Normalwertbereiches für die HbA_1-Konzentration

Schon Trivelli et al. (146) ermittelten 1971 an insulinpflichtigen Diabetikern einen mittleren HbA_1-Spiegel von 11,1 % und stellten diesen Wert einer mittleren HbA_1-Konzentration von 6,5 % bei stoffwechselgesunden Kontrollpersonen gegenüber. E.P. Paulsen (114) beschrieb für juvenile Diabetiker Werte von 10 % bis 22 % und gab für ihre Kontrollgruppe einen Mittelwert von 6,9 % an.
Die mittleren Werte für gesunde Vergleichspersonen bewegen sich bei einer Reihe weiterer Autoren zwischen 6,5 % und 7,5 % bei schwankenden Angaben bezüglich der Standardabweichungen (12, 38, 61, 65, 115, 145).
Es werden aber auch höhere Werte genannt, so bei Graf et al. (67), der für Normalpersonen einen Mittelwert von 8,2 % angibt, wobei sich die Einzelwerte zwischen 5,6 % und 11,5 % bewegen.
Bolli et al. (12) fassen hingegen den Normalbereich mit Grenzen von 5,2 % und 7,2 % wesentlich enger. Wie bei Gain et al. (61) befinden sich in dieser Gruppe nur Patienten mit normaler Glucosetoleranz und normalem NBZ.
Zum Vergleich werden in derselben Untersuchung (12) die HbA_1-Werte auch für Patienten mit normalem NBZ, jedoch nicht untersuchter Glucosetoleranz angegeben, die sich zwischen 5,2 % und 9,6 % und damit in wesentlich weiter gefaßten Grenzen bewegen als in einer Gruppe mit möglichst mehrfach diagnostizierter normaler Glucosetoleranz (61).

Diese Diskrepanz verdeutlicht, in welchem Ausmaß die Ermittlung eines Normalwertbereiches für die HbA_1-Konzentration von den Kriterien abhängt, die zur Charakterisie-

rung eines normalen Kohlenhydratstoffwechsels verwendet werden. Wird nicht die Gesamtfraktion der "schnell wandernden" Hämoglobine HbA_{1a-c}, sondern nur die HbA_{1c}-Fraktion erfaßt, liegen sämtliche Werte für Normalpersonen wie auch für Diabetiker entsprechend niedriger (44, 49, 51, 85, 92, 99).

Unter diesen Gesichtspunkten müssen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung betrachtet werden.
In der nach dem NBZ der Patienten (NBZ < 100 mg/100 ml) als "normal" bezeichneten Untergruppe bewegen sich die einzelnen HbA_1-Werte zwischen 4,9 % und 10,5 %, wobei der Mittelwert 7,2 % beträgt. Dieser Befund ist mit der Vorstellung zu vereinbaren, daß ein normaler NBZ das Vorliegen einer "subklinisch diabetischen" oder gar diabetischen Stoffwechsellage nicht auszuschließen vermag. Postprandial auftretende Blutzuckerspitzen bei Patienten mit bereits reduzierter Kohlenhydrattoleranz, jedoch noch normalem NBZ können die Entstehung von HbA_1-Werten im oberen "Normalbereich" oder die Verschiebung der oberen Grenze zu höheren Werten erklären (12).

Werden die Patienten jedoch nach ihrer gemäß den Empfehlungen von Gutsche et al. bzw. der EASD als normal bewerteten Glucosetoleranz zusammengefaßt, so betragen die Mittelwerte in beiden Fällen 7,0 %, die Einzelwerte bewegen sich zwischen 4,0 und 10,1 %.
Diese Daten lassen sich zunächst nicht mit der Erwartung vereinbaren, daß bei Patienten mit normaler Glucosetoleranz die Obergrenze bei niedrigeren Werten liegen sollte, wie dies Bolli et al. (12) angeben.
Lev-Ran et al. (101) hingegen beschreiben für ihre ebenfalls nach den Ergebnissen eines oGTT zusammengestellte Kontrollgruppe einen oberen Grenzwert des "Normalbereiches" von 9,8 %. Niedernau und Reinauer (113) geben einen Wert von 9,5 % an.

Dods und Bolmey (47) sowie Dunn et al. (51) weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, daß selbst die Anwendung unterschiedlicher Kriterien zur Bewertung eines oGTT (32, 97, 134, 147) Auswirkungen auf die Grenzen eines "Normalbereiches" für HbA_1-Werte hat. Es wird vor allem auf die noch fehlende Übereinstimmung in der Frage verwiesen, welchen der Kriterien dabei der Vorzug zu geben sei (16, 50, 121, 150).

4.1.2. HbA_1-Konzentration bei Patienten mit "subklinischem" Diabetes mellitus

Mit den HbA_1-Werten von Patienten, deren Blutzuckerverhalten weder als normal noch als sicher diabetisch zu bezeichnen ist, befaßten sich bisher nur wenige Autoren. Lev-Ran et al. (101) geben wie Clarke et al. (26) identische Werte für Patienten im Graubereich und für Normalpersonen an, während Ditzel et al. (45) wie Dolhofer et al. (49) signifikante Unterschiede bei allerdings beträchtlicher Überschneidung der Einzelwerte beschreiben.

Bolli et al. (12) stellen daher Patienten mit normalem NBZ und normaler Glucosetoleranz Patienten mit normalem NBZ, jedoch verminderter Glucosetoleranz gegenüber. Wie bei Santiago et al. (123) sowie bei Tamagna und Kumar (144) wird aus dem signifikanten Unterschied zwischen den gefundenen Mittelwerten der HbA_1-Konzentration bei relativ starker Überlappung der Einzelwerte geschlossen, daß der herkömmliche oGTT zur Entdeckung eines subklinischen Diabetes mellitus empfindlicher ist als die Bestimmung des HbA_1-Spiegels (126).
Das Auftreten von geringfügig, aber statistisch signifikant erhöhten HbA_1-Werten in der zuletzt genannten Patientengruppe könnte dabei durch das Vorkommen vorübergehender postprandialer Blutzuckerspitzen bei sonst normalem Blutzuckerspiegel und damit durch eine nur geringe Anhebung der Blutzuckermittellage erklärt werden.

Lev-Ran et al. (101), die wie oben schon erwähnt, keine faßbaren Unterschiede beschreiben, weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, daß ein sich im Normbereich bewegender HbA_1-Spiegel in dieser Patientengruppe auf eine durchaus normoglykämische Stoffwechsellage im täglichen Leben schließen läßt. Auch im Hinblick auf die Argumentation Sipersteins (135) wird die Möglichkeit hervorgehoben, daß gerade in diesen Fällen die Durchführung eines oGTT mit einer "Überdiagnostizierung" verbunden sein kann.

Dunn et al. (51) halten schließlich eine Diskrepanz zwischen den Ergebnissen eines oGTT und einer einmaligen HbA_1-Bestimmung bei der beschriebenen Zielgruppe für nicht sonderlich überraschend: erstens wird einem oGTT die besondere Eigenschaft zugeschrieben, eine Veränderung der physiologischen Reserven noch vor einer endgültigen Dekompensation der Stoffwechselregulation zu entdecken, wohingegen der HbA_1-Spiegel Veränderungen der mittleren Blutzuckerlage über einen längeren Zeitraum hinweg erfassen soll; zweitens spiegelt der Verlauf eines oGTT immer die augenblickliche Stoffwechselsituation wider , während die HbA_1-Konzentration weit unabhängiger von bestimmten Faktoren ist, die einen oGTT zu beeinflussen vermögen.

Auch in dieser Studie unterscheiden sich Patienten mit nur mäßig erhöhtem NBZ (100 mg/100 ml - 130 mg/100 ml) statistisch nicht signifikant von Patienten mit einem NBZ unter 100 mg/100 ml hinsichtlich ihres mittleren HbA_1-Spiegels (8,0 % bzw. 7,2 %, n = 9 bzw. n = 88). Ein ähnliches Verhältnis der Mittelwerte und eine Überlappung der Einzelwerte von vergleichbarem Ausmaß finden sich zwischen Patienten mit mäßig reduzierter Glucosetoleranz (nach Gutsche et al. bzw. EASD mit "suspekter" Glucosetoleranz) und Patienten mit normalem Blutzuckerverhalten.

4.1.3. HbA_1-Konzentration bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus

Bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus steht die Abhängigkeit der HbA_1-Konzentration vom Ausmaß der Stoffwechselstörung sowie vom Grad der Kontrolle der Hyperglykämie besonders im Vordergrund.

Schon Paulsen und Koury (115) unterscheiden zwischen Diabetikern mit und ohne Ketoazidose. Ihre Werte liegen mit 16,9 % bzw. 12,8 % nahe den von Davis et al. (38) genannten Werten für Patienten unter schlechter bzw. guter Stoffwechselkontrolle (15,0 % bzw. 10,7 %).
Diese Abhängigkeit vom Schweregrad der Hyperglykämie spiegelt sich auch in den weit auseinanderliegenden Grenzen wider, innerhalb derer sich die jeweils ermittelten HbA_1-Werte bewegen. Graf et al. (47) geben Werte zwischen 7,0 % und 20 % an; bei Gain et al. (61) wird ein Maximalwert von 2o,58 % genannt.
An dieser Stelle soll auf eine möglicherweise vorliegende Sättigungskinetik der Glykosylierungsvorgänge an Hämoglobin und anderen Proteinen hingewiesen werden, wie sie von Graf et al. (67) diskutiert wird.

Die im Rahmen dieser Untersuchung gefundenen HbA_1-Werte überschreiten einen Wert von 11,7 % nicht.
In der nach dem NBZ der Patienten gebildeten Gruppe "NBZ > 130 mg/100 ml" bewegen sich die Einzelwerte bei einem Mittelwert von 10,2 % (n = 5) zwischen 8,7 % und 11,7 %. Die Werte der Patienten mit pathologischer Glucosetoleranz liegen in beiden Klassifikationen (Gutsche et al., EASD) mit Mittelwerten von 8,0 % bzw. 8,4 % deutlich darunter, jedoch noch deutlich, aber nicht statistisch signifikant über den Mittelwerten des entsprechenden Normalkollektivs. Die Einzelwerte bewegen sich in der Gruppe, klassifiziert nach Gutsche et al., zwischen 5,2 % und 11,7 %, in der Gruppe, klassifiziert gemäß den Empfehlungen der EASD, zwischen 6,2 % und 11,7 %.

Der Unterschied zwischen diesen beiden Klassifikationen spiegelt ganz sicher die Tatsache wider, daß nach den Kriterien der EASD als pathologisch eingestufte Patienten höhere mittlere Blutzuckerwerte während eines oGTT aufweisen als Patienten, deren Ergebnisse eines oGTT nach Gutsche et al. bewertet werden.
Die deutlich höheren Werte der Probanden mit einem NBZ über 130 mg/100 ml sind Ausdruck der ständig vorherrschenden Hyperglykämie, die bei Patienten mit pathologisch herabgesetzter Glucosetoleranz nicht vorausgesetzt werden kann.

4.1.4. Abhängigkeit der HbA_1-Konzentration von Alter, relativem Gewicht und Geschlecht

Eine signifikante Korrelation zwischen dem HbA_1-Spiegel und dem Alter der Patienten kann nicht nachgewiesen werden ($r = 0{,}04$, $p > 0{,}05$).
Die Unabhängigkeit der HbA_1-Konzentration vom Alter wird schon in frühen Untersuchungen (92, 114, 145, 146) sowie auch in Arbeiten neueren Datums (49, 101) beschrieben, wobei stets - wie in der vorliegenden Studie - die Werte aller Probanden mit dem Alter korreliert werden.
Bei Jun-Tze (85) und Cole (29) hingegen wird eine signifikante Korrelation zwischen Alter und HbA_1-Spiegel für Normalpersonen gefunden und mit dem Anstieg des NBZ mit zunehmendem Alter begründet. Eine signifikante Korrelation zwischen Alter und NBZ kann im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht aufgezeigt werden ($r = 0{,}12$, $p > 0{,}05$). Auch unterscheiden sich weder die mittleren HbA_1-Spiegel noch die mittleren NBZ-Spiegel in verschiedenen Altersklassen signifikant voneinander.

Auch die Korrelation zwischen dem HbA_1-Spiegel und dem relativen Gewicht der Patienten, ermittelt für die gesamte Patientenstichprobe, erweist sich als statistisch nicht signifikant ($r = -0{,}02$, $p > 0{,}05$). Da sich auch die mittleren NBZ-Werte in verschiedenen Gewichtsklassen

nicht statistisch signifikant voneinander unterscheiden und sich keine signifikante Korrelation zwischen NBZ und relativem Gewicht, zumindest in dieser Studie, nachweisen läßt, ist dieses Ergebnis nicht überraschend.
Auch andere Autoren (29, 49, 101) bestätigen diese Ergebnisse.

Geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen den HbA_1-Spiegeln männlicher und weiblicher Patienten werden nur von wenigen Autoren untersucht.
Bei Jun-Tze unterscheiden sich die mittleren HbA_1-Werte nicht voneinander (85), ein Befund, der durch die Untersuchungen dieser Arbeit bestätigt werden kann.
Auch hinsichtlich der NBZ-Werte sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten vorhanden, Unterschiede zwischen den HbA_1-Werten dieser beiden Gruppen sind demnach auch nicht zu erwarten.

4.2. Beziehung zwischen der HbA_1-Konzentration und verschiedenen Parametern eines oGTT

Die Beobachtung, daß Diabetiker gegenüber stoffwechselgesunden Personen erhöhte HbA_1-Werte aufweisen (114, 121, 145, 146), sowie die Ergebnisse von Untersuchungen zur Struktur und Biosynthese glykosylierter Hämoglobine (14, 23, 56, 91) führten zu einer verstärkten Auseinandersetzung mit dem Zusammenhang zwischen der Höhe des HbA_1-Spiegels und verschiedenen Parametern, die als Gradmesser der Kohlenhydratstoffwechselstörung herangezogen werden können.

Gabbay et al. (60) fanden die engste Korrelation zwischen der Höhe des HbA_1-Spiegels und der Urinzuckerausscheidung von Diabetikern, die ca. zwei Monate zuvor gemessen worden war, ein Befund, der auch in anderen Arbeiten, allerdings mit unterschiedlichen Korrelationskoeffizienten, beschrieben wurde (99, 141).

Auch statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem HbA_1-Spiegel und dem einige Wochen zuvor bestimmten NBZ von Diabetikern werden bei zahlreichen Autoren genannt (44, 85, 141).
Diese Ergebnisse führten zu der Vorstellung, daß die HbA_1-Konzentration als Maß für die mittlere Blutzuckerlage eines Diabetikers während mehrerer zurückliegender Wochen gelten könne und eine wesentliche Bereicherung vor allem auf dem Gebiet der Langzeitkontrolle darstelle (58, 60, 64, 65, 117), für die bisher keine vergleichbare Überwachungsmethode zur Verfügung gestanden hatte.

4.2.1. HbA_1-Spiegel und Nüchternblutzucker

Die Korrelation zwischen dem HbA_1-Spiegel und den am selben Tag erhobenen Parametern der Blutzuckerlage wurde unter der Fragestellung untersucht, für welchen Zeitraum der HbA_1-Spiegel als verläßliches Maß für die mittlere Blutzuckerlage von Diabetikern betrachtet werden könne.

Gonen et al. (65) beschrieben für insulinpflichtige Diabetiker signifikante Korrelationen zwischen HbA_1-Spiegel und NBZ ($r = 0,85$, $p < 0,001$), mittlerem Tagesblutzucker ($r = 0,84$, $p < 0,001$) sowie dem höchsten Blutzuckerwert, der während eines Tages ermittelt wurde ($r = 0,72$, $p < 0,05$).
Dolhofer et al. (49) differenzierten zwischen den Fraktionen HbA_{1a+b} und HbA_{1c}. Für beide Fraktionen wurden statistisch signifikante Korrelationen mit dem NBZ von Diabetikern gefunden ($r = 0,79$ bzw. $r = 0,88$).
Koenig et al. (92) beschrieben hingegen einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,62$ ($p < 0,001$).
Graf et al. (67) nannten mit $r = 0,85$ ($p < 0,001$) und $r = 0,6$ nicht nur den Korrelationskoeffizienten für die Beziehung zwischen den genannten Parametern bei manifesten Diabetikern, sondern auch bei Normalpersonen.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wird die Korrelation

zwischen HbA_1-Spiegel und dem NBZ desselben Tages sowohl für die gesamte Patientenstichprobe als auch für die verschiedenen Untergruppen getrennt berechnet.

Für Patienten, die aufgrund ihrer pathologisch verminderten Glucosetoleranz in einer Gruppe zusammengefaßt sind, ergeben sich je nach Klassifikation (Gutsche et al. bzw. EASD) statistisch signifikante Korrelationen ($r = 0,62$ bzw. $r = 0,74$, $p < 0,05$).
Für Patienten mit fraglich reduzierter Glucosetoleranz kann in der Klassifikation nach Gutsche et al. ($r = 0,11$) keine statistisch signifikante Korrelation gesichert werden, in der Klassifikation gemäß den Empfehlungen der EASD ist die Korrelation mit $r = 0,29$ weiterhin statistisch signifikant ($p < 0,05$). Für diese Diskrepanz mögen die höheren Blutzuckerwerte, die unter der Durchführung eines oGTT auftreten müssen, um zu der Diagnose einer verminderten Glucosetoleranz nach den Empfehlungen der EASD zu führen, ausschlaggebend sein.
Für Patienten mit normaler Glucosetoleranz hingegen läßt sich in keiner der beiden Klassifikationen eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem HbA_1-Spiegel und dem NBZ der Patienten nachweisen.

Für Patienten, deren NBZ einen Wert von 130 mg/100 ml überschreitet, ist $r = 0,68$ ($n = 5$, $p > 0,05$).
Dasselbe gilt für Patienten mit einem NBZ zwischen 100 mg/ 100 ml und 130 mg/100 ml ($r = 0,34$, $n = 9$, $p > 0,05$) sowie für Patienten mit einem NBZ unter 100 mg/100 ml ($r = 0,19$, $n = 88$, $p > 0,05$).
Eine mögliche Ursache der nicht nachweisbaren Signifikanz in den ersten beiden Patientengruppen stellt die minimale Fallzahl dar.

Für die gesamte Patientenstichprobe ergibt sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den genannten Parametern ($r = 0,48$, $p < 0,05$).

Diese Befunde zeigen deutlich, daß die HbA_1-Bestimmung bei Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage (NBZ > 130 mg/100 ml bzw. pathologische Glucosetoleranz) zuverlässige Rückschlüsse auf die mittlere Blutzuckerlage erlaubt, während dies für Patienten mit normaler oder nur "fraglich pathologischer" Glucosetoleranz durch die vorliegende Untersuchung nicht in diesem Ausmaß nachgewiesen werden kann.

Lev-Ran et al. (101) beschreibt gleichermaßen voneinander abweichende Korrelationskoeffizienten für die gesamte Patientenstichprobe ($r = 0,35$, $p < 0,00003$) und für Patienten mit abnormem Verlauf eines oGTT sowie bekanntem Diabetes mellitus ($r = 0,80$, $p < 0,00003$).
Es wird festgestellt, daß mit zunehmender Störung der Stoffwechsellage und ihrer Entfernung vom Normalzustand die Korrelation zwischen dem HbA_1-Spiegel und dem NBZ immer enger wird.

Dods und Bolmey (47) unterscheiden nicht nur zwischen den Korrelationskoeffizienten für die gesamte Patientenstichprobe und Diabetikern wie in der vorliegenden Studie, sondern auch zwischen Normalpersonen und Diabetikern. Ihre Ergebnisse stimmen mit $r = 0,07$ für Normalpersonen und $r = 0,57$ für Diabetiker am ehesten mit den Ergebnissen unserer Untersuchung überein und bestätigen die Beobachtung von Lev-Ran et al. (101).

Dunn et al. (51) geben eine geringere Diskrepanz zwischen Normalpersonen ($r = 0,46$, $p < 0,001$) und Patienten mit reduzierter Glucosetoleranz ($r = 0,61$, $p < 0,001$) an.

Ein weiterer Aspekt wird durch Untersuchungen von Bolli et al. (12) deutlich und bietet eine Möglichkeit zum Verständnis und zur Einordnung von sich vordergründig widersprechenden oder zumindest stark voneinander abweichenden Angaben verschiedener Autoren sowie eigener Ergebnisse. Es wird aufgezeigt, wie sich geringfügige Änderungen der Zusammensetzung des Patientenkollektivs auf die Ergebnis-

se von Untersuchungen zur Korrelation zwischen verschiedenen Parametern auswirken.

4.2.2. HbA_1-Spiegel und Blutzuckerwerte zu verschiedenen Zeitpunkten während eines oGTT

In der vorliegenden Untersuchung wird nicht nur die Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration und dem NBZ unter verschiedenen Gesichtspunkten berechnet, sondern auch die Beziehung zu Blutzuckerwerten, die während eines oGTT ermittelt wurden.

So ergeben sich, berechnet für die gesamte Patientenstichprobe, zu allen Abnahmezeiten (0, 15, 30, 60, 90, 120, 180 Minuten) statistisch signifikante Korrelationen zwischen basalem HbA_1-Spiegel und den jeweiligen Blutzuckerwerten. Die engsten Korrelationen treten dabei zu den Zeitpunkten "120 min" und "180 min" auf ($r = 0{,}52$ bzw. $r = 0{,}53$, $p < 0{,}05$).
Auch für die Beurteilung des BZ-Verhaltens unter einer oralen Glucosebelastung gelten die 0-, 120- und 180-Minuten-Werte als besonders gut reproduzierbar und repräsentativ für die tägliche postprandiale Blutzuckerlage (69, 122), während die Blutzuckerwerte zu den vorausgehenden Abnahmezeiten größeren individuellen Schwankungen unterworfen sind. Diesen Aspekt scheinen auch die unterschiedlich engen Korrelationen zwischen dem Spiegel der glykosylierten Hämoglobine und den entsprechenden Blutzuckerwerten wiederzugeben.

Diese Befunde mögen als weiterer Hinweis darauf gelten, daß die HbA_1-Bestimmung tatsächlich als geeigneter Parameter betrachtet werden kann, an dem das Stoffwechselverhalten mit relativ einfachen Mitteln, unbeeinflußt von zahlreichen möglichen Störfaktoren, zu messen ist.

Eine Einschränkung muß jedoch diese relativ große Zuverlässigkeit im Hinblick auf Patienten mit normaler oder nur geringfügig reduzierter Glucosetoleranz erfahren:

Werden nämlich die Patienten nach ihrem Verlauf des oGTT in verschiedenen Untergruppen zusammengefaßt, so ergeben sich für Patienten mit normalem bzw. suspektem Blutzuckerverhalten in dieser Studie Korrelationskoeffizienten, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem HbA_1-Spiegel und den Blutzuckerwerten nachweisen lassen. Patienten mit pathologischem Blutzuckerverhalten zeigen hingegen zu den Abnahmezeiten "0, 60, 120 und 180 min" eine statistisch signifikante enge Korrelation zwischen den gesamten Parametern.

Deutlich wird außerdem, daß die Korrelationen für Patienten, die nach den Kriterien der EASD klassifiziert werden, in allen Fällen von pathologischer und suspekter Glucosetoleranz enger sind als in der Klassifikation nach Gutsche et al.

4.2.3. HbA_1-Spiegel und Flächen unter der Blutzuckerverlaufskurve während eines oGTT

Für die gesamte Patientenstichprobe ergeben sich für die Beziehung zwischen basalem HbA_1-Spiegel und der Gesamtfläche unter der Blutzuckerverlaufskurve während eines oGTT, berechnet von 0 - 120 Minuten sowie von 0 - 180 Minuten, statistisch signifikante Korrelationen ($r = 0{,}44$ bzw. $r = 0{,}46$, $p < 0{,}05$).
Wird jedoch der HbA_1-Spiegel mit der Blutzucker-Reaktionsfläche korreliert, so ergibt sich für die Fläche von 0 - 120 Minuten keine statistische Signifikanz mehr ($r = 0{,}19$, $p > 0{,}05$), für die Fläche von 0 - 180 Minuten ist der Zusammenhang statistisch noch zu sichern. Die Berechnung des partialen Korrelationskoeffizienten zeigt, daß die Korrelation zwischen basalem HbA_1-Spiegel und der Gesamtfläche unter der Kurve zumindest für eine Stichprobe, die stoffwechselgesunde und - gestörte Probanden zusammenfaßt, im wesentlichen durch die bereits ausführlich erörterte Korrelation mit dem NBZ der Patienten zustande kommt.

Bei Lev-Ran et al. (101) finden sich Angaben, die den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit in diesem Punkt nahekommen. Es wird der basale HbA_1-Spiegel mit der Summe der 0-, 1-, 2- und 3-Stunden-Blutzuckerwerte nach einer Belastung mit 100 g Glucose korreliert, wobei sich für eine Stichprobe aus Diabetikern und Kontrollpersonen ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,37$ ($p < 0,00003$) errechnen läßt.
Bei Koenig et al. (92) wird, nur für manifeste Diabetiker, ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation zwischen HbA_1 und der Gesamtfläche unter der Kurve beschrieben ($r = 0,82$, $p < 0,001$), die jedoch unabhängig vom NBZ der Patienten sein soll. Für stoffwechselgesunde Vergleichspersonen kann eine derartige Beziehung nicht nachgewiesen werden.
Auch Dunn et al. (51) beschreiben ähnliche Verhältnisse zwischen Normalpersonen und Patienten mit gestörtem Kohlenhydratstoffwechsel.
Bolli et al. (12) finden ebenfalls nur dann eine statistisch signifikante Korrelation, wenn Patienten mit normaler und pathologischer Glucosetoleranz zusammengefaßt werden.

Diese Befunde zeigen, daß der HbA_1-Spiegel vor allem bei manifesten Diabetikern das Blutzuckerverhalten der Patienten zuverlässig widerspiegelt. Ob dieser Aspekt jedoch auch für Normalpersonen und für Patienten im Graubereich (nach Gutsche et al. und EASD "suspekt") Gültigkeit hat, können die Ergebnisse dieser Untersuchung nicht positiv beantworten, und auch die Angaben in der Literatur erlauben zu dieser Frage keine eindeutige Stellungnahme.

4.2.4. HbA_1-Spiegel und Insulin- bzw. C-Peptid-Verlaufskurve während eines oGTT

Weder für die Gesamtfläche unter der Insulin-Verlaufskurve noch für die Reaktionsfläche kann ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der HbA_1-Konzentration ermittelt werden. Ein solcher Zusammenhang ist auch zwischen der HbA_1-Konzentration und der Gesamtfläche unter der C-Peptid-Verlaufskurve bzw. der -Reaktionsfläche nicht nachzuweisen.
Es sollte jedoch in diesem Zusammenhang erwähnt werden, daß für die Patienten dieser Untersuchung auch zwischen dem NBZ und der Insulin- bzw. C-Peptid-Konzentration keine statistisch signifikante Korrelation gesichert werden kann.

Nur bei wenigen Autoren finden sich Angaben zu vergleichbaren Untersuchungen. Graf (67) und auch Sachse et al. (124) können eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration und basalem Insulin-Spiegel aus den Ergebnissen ihrer Studien nicht ableiten. Lediglich zwischen der HbA_1-Konzentration einer Gruppe insulinpflichtiger Diabetiker und ihren C-Peptid-Spiegeln läßt sich bei Sachse et al. (124) eine signifikante Korrelation aufzeigen.

Der in früheren Arbeiten (115, 133) diskutierte Einfluß eines absoluten oder relativen Insulinmangels auf die HbA_1-Bildung konnte in vivo und in vitro (79) nicht nachgewiesen, letztlich jedoch auch nicht ausgeschlossen werden.

4.3. Problematik kurzfristiger Blutzuckerschwankungen und ihrer Auswirkungen auf den HbA_1-Spiegel; Einfluß eines oGTT auf die HbA_1-Konzentration

Bei der Auseinandersetzung mit Struktur und Biosynthese von glykosylierten Hämoglobinen fanden Bunn et al. (24), daß der Bildung ein extrem langsamer postribosomal ablaufender irreversibler Reaktionsvorgang zugrunde liege und daß glykosylierte Hämoglobine aufgrund ihrer hohen Stabilität während der gesamten Lebensdauer der Erythrozyten kumulieren.
Aus den Beobachtungen zahlreicher klinischer Studien (44, 60, 93, 99, 141), daß der HbA_1-Spiegel von Diabetikern am besten mit Parametern des Kohlenhydratstoffwechsels korreliert, die ungefähr acht Wochen vor der HbA_1-Bestimmung erfaßt worden waren, wurde daher geschlossen, daß der HbA_1-Spiegel als ein integrales Maß für die während dieses Zeitraumes vorherrschende mittlere Blutzuckerlage betrachtet werden könne.
Dabei wurde dieser Zeitraum von acht Wochen mit der Hälfte einer normalen Erythrozytenlebensdauer in Verbindung gebracht, während derer in Abhängigkeit vom mittleren Blutzuckerangebot die irreversible Bildung und die Kumulation von glykosylierten Hämoglobinen stattfinden (60).

Andere Studien zeigten hingegen auch Korrelationen des HbA_1-Spiegels mit Parametern, die für wesentlich kürzere Zeiträume charakteristisch waren und der HbA_1-Bestimmung weniger lange vorausgingen.

Während Paulsen und Koury (115) für Patienten mit diabetischer Ketoazidose eine mindestens vierwöchige Latenz zwischen der Korrektur der Stoffwechsellage und einem merklichen HbA_1-Abfall beschrieben, wurde bei Koenig et al. (93) von einer Latenzzeit von nur drei Wochen berichtet.
Ditzel und Kjaergaard (44) stellten die Abhängigkeit dieser Latenzphase vom Ausgangsniveau der Blutzuckerlage und

vom Ausmaß der erreichten Änderung in der diabetischen Stoffwechsellage in den Vordergrund.
Auch bei Brooks et al. (17) werden sehr unterschiedliche individuelle Reaktionen der HbA_1-Konzentration auf Änderungen der Blutzuckerlage beschrieben.
Leslie et al. (100) deuten an, daß der Zeitraum, für den eine einmalige HbA_1-Bestimmung als repräsentativ gelten könne, auf eine Zeitspanne von zwei Wochen reduziert werden müsse.
Ergebnisse von Karamanos et al. (86) nennen als Mindestdauer für das Bestehen einer geänderten Blutzuckerlage einen Zeitraum von mehreren Tagen, um eine entsprechende Änderung der HbA_1-Konzentration hervorzurufen.

Da derartige Befunde die Aussagekraft des HbA_1-Spiegels in Frage stellen (17, 35, 52, 63, 100), verlagerte sich der Schwerpunkt der Untersuchungen auf die Klärung dieses Problems, das die weitere Anwendung des HbA_1-Spiegels als Parameter in der Diagnostik und Therapie- bzw. Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus fragwürdig machte.

Da die Mechanismen, durch die diese unerwartet schnellen Änderungen des HbA_1-Spiegels zustande kamen, bisher nicht bekannt waren, wurden in der folgenden Zeit zahlreiche Hypothesen veröffentlicht.

Dunn et al. (52) erwogen die Möglichkeit einer unverhältnismäßig starken Beeinflußbarkeit des labilen Anteils der glykosylierten Hämoglobine durch kurzfristige Blutzuckerschwankungen (Schiff'sche Base, labile Aldimin-Form).
Eine Dissoziation der stabilen Ketoamin-Form oder ein beschleunigter Übergang der Aldimin- in die Ketoamin-Form konnte ausgeschlossen werden (14, 23, 24, 72), ebenso war eine verkürzte Erythrozytenlebensdauer entweder nicht nachzuweisen (54) oder mit dem Ausmaß der Änderungen des HbA_1-Spiegels nicht zu vereinbaren.
Daneman et al. (35) zeigten mit Hinweisen auf die Ar-

beiten anderer Autoren (19, 64) die Möglichkeit auf, daß der schnelle Anstieg oder Abfall des HbA_1-Spiegels nicht nur durch eine in ihrem ersten Schritt noch reversible Glykosylierung der N-terminalen Enden der ß-Ketten (24), sondern auch durch ähnliche reversible Vorgänge an anderen Resten der α- und ß-Ketten (55, 59) zustande kommen könne.
Da diese zuletzt genannten Reaktionsprodukte, zumindest unter der Anwendung der vereinfachten Mikrosäulenmethode, chromatographisch nicht von den übrigen glykosylierten Hämoglobinen zu trennen sind (64), könnte eine Zunahme dieser Komponenten unter einer rapiden Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage zur Erklärung von raschen HbA_1-Veränderungen beitragen, wie sie säulenchromatographisch in solchen Fällen erfaßt werden können.

Zahlreiche Untersuchungen in vivo und in vitro beschäftigten sich mit dieser Problematik und fanden verschiedene Aspekte, die es in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen gilt.

Die raschen HbA_1-Schwankungen, die mittels der Ionenaustauscherchromatographie zu erfassen sind, können mit der Thiobarbitursäuremethode nicht nachgewiesen werden (33, 138, 143).

Das Ausmaß der schnellen Veränderungen des HbA_1-Spiegels, das unter bestimmten extremen Bedingungen in vitro nachweisbar ist, kann in vivo nicht erreicht werden (18).

Die Änderung der HbA_1-Konzentration verläuft zwar in der unmittelbar auf eine entscheidende Veränderung der Blutzuckerlage folgende Phase sehr steil, verliert jedoch in der nachfolgenden Zeit beträchtlich an Steilheit (151).

Die rasche HbA_1-Reaktion kann nach einer Inkubation der Proben in einem glucosearmen Medium bzw. nach Dialyse gegen einen glucosearmen Dialysator nicht mehr nachgewiesen werden.

Diese und alle anderen genannten Beobachtungen bestärken die Vorstellung, daß die labile Schiff'sche Base den größten Anteil an diesen schnell erfolgenden Veränderungen des HbA_1-Spiegels habe (43, 112, 143, 152), während der stabile Anteil der HbA_1-Fraktion gemäß den ursprünglichen Vorstellungen zur Biosynthese von nur kurzfristigen Änderungen der Blutzuckerlage nicht betroffen sei.

Unterschiedliche Angaben werden jedoch auch in diesen Untersuchungen hinsichtlich der Latenzzeit gemacht, wobei sich die einzelnen Angaben in einem Zeitraum von nur wenigen Stunden (62, 63, 129, 143), einem (148) oder bis zu drei Tagen (13, 28) bewegen.

Einig sind sich die Autoren darin, daß das Ausmaß der Änderung des HbA_1-Spiegels keine konstante Größe darstellt, sondern vom Ausgangsniveau und vom Ausmaß der Veränderung der Stoffwechsellage abhängig ist (63, 129). In diesem Sinne ist es zu verstehen, daß dieselben Autoren für Diabetiker, nicht jedoch für Normalpersonen, signifikante rasche HbA_1-Änderungen nachweisen können. Ebenso müssen Veröffentlichungen gewertet werden, die von statistisch signifikanten Veränderungen des HbA_1-Spiegels während eines oGTT für manifeste (129) und zum Teil auch für subklinische Diabetiker, nicht jedoch für Patienten der Kontrollgruppe berichten (124).

In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zum HbA_1-Verhalten während eines oGTT zu verstehen.
Eine signifikante Zunahme des HbA_1-Spiegels kann weder für die gesamte Patientenstichprobe noch in Untergruppen nachgewiesen werden.
In dieser Hinsicht stellt die oben genannte Abhängigkeit vom Ausgangsniveau und vom Ausmaß der erreichten Blutzukkerschwankungen eine Erklärung für diese Ergebnisse dar. Die minimale Fallzahl in jener Patientengrupe, die aufgrund ihres NBZ (Werte über 130 mg/100 ml, n = 5) als ma-

nifeste Diabetiker bezeichnet werden können, erlaubt in dieser Gruppe keine statistisch verwertbare Aussage und führt auch in der gesamten Patientenstichprobe zu keiner merklichen Beeinflussung des HbA_1-Verhaltens während eines oGTT.
Da im Rahmen der vorliegenden Studie in keiner der Untergruppen extreme Hyperglykämien auftraten, ist es nicht überraschend, daß das Auftreten von Änderungen des HbA_1-Spiegels während eines oGTT, die über die Fehlerbreite der Bestimmungsmethode hinausgehen, aus dieser Untersuchung nicht abgeleitet werden kann.

Diese Ergebnisse können jedoch den Wert der HbA_1-Bestimmung nicht grundsätzlich in Frage stellen, sondern weisen lediglich auf die Notwendigkeit hin, einige wesentliche Faktoren bei der Interpretation von HbA_1-Werten zu berücksichtigen:
Goldstein et al. (63) und andere Autoren (31, 151) messen der labilen Aldimin-Form einen Anteil von 10 - 20 % an der Gesamtfraktion glykosylierter Hämoglobine bei und deuten damit an, daß die praktische Auswirkung auf einzelne Patientengruppen je nach der Zielsetzung, unter der eine HbA_1-Bestimmung durchgeführt wird, von unterschiedlicher Relevanz ist.
Es ist daher in entsprechenden Fällen angezeigt, der HbA_1-Bestimmung eine Dialyse der Erythrozyten oder ihre Inkubation in einem entsprechenden Medium vorauszuschicken. Unter solchen Voraussetzungen (15) ist die HbA_1-Bestimmung nach wie vor geeignet, Aufschluß über die Stoffwechsellage von Patienten mit pathologischem Blutzuckerverhalten über einen längeren Zeitraum zu geben.
Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, daß bei der von Trivelli et al. (146) ursprünglich angewandten Makrosäulenmethode eine ausführliche Dialyse des Hämolysates der eigentlichen HbA_1-Bestimmung vorausging, während viele der gegenwärtig gängigen Modifikationen dieses Meßprinzips auf diesen Schritt verzichten (43).

5. Zusammenfassung

Das Vorkommen erhöhter HbA_1-Spiegel bei Patienten mit Diabetes mellitus als Folge der ständig erhöhten Blutzuckerkonzentration ist seit Anfang der siebziger Jahre bekannt.
Die Bestimmung der HbA_1-Konzentration bietet sich als eine wesentliche Bereicherung der zur Verfügung stehenden Methoden bei der Erkennung und in der Langzeitüberwachung von Diabetikern an.

Unklarheit herrschte bisher im wesentlichen in folgenden Teilbereichen:
Die absolute Länge des Zeitraumes, für den eine einmalige HbA_1-Bestimmung als zuverlässiges Maß für die mittlere Blutzuckerlage gewertet werden kann, war stark umstritten, zumal ein Einfluß kurzfristiger Blutzuckerschwankungen auf die HbA_1-Konzentration nicht ausgeschlossen werden konnte.
Ungeklärt war auch die Frage, ob und inwieweit die Bestimmung des HbA_1-Spiegels auch zur Erfassung "subklinischer" Diabetiker geeignet ist oder ob sie als Untersuchungsmethode im wesentlichen auf die Erfassung manifester Diabetiker und die Kontrolle ihres Krankheitsverlaufes beschränkt werden muß.

Ziele der vorliegenden Arbeit waren es deshalb:

1) zu prüfen, inwieweit die einmalige Bestimmung der HbA_1-Konzentration geeignet ist, die orale Glucosebelastung bei der Suche nach Patienten mit eingeschränkter Glucosetoleranz zu ersetzen;
2) zu verfolgen, welchen Einfluß eine kurzfristige Erhöhung der Blutzuckerkonzentration, wie sie während eines oGTT auftritt, auf die Höhe des HbA_1-Spiegels ausübt;
3) zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen der HbA_1-Konzentration und der Insulin-bzw. C-Peptid-Sekretion besteht.

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden in einer nicht unterbrochenen Studie von 103 Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen während einer oralen Glucosebelastung neben den Blutzuckerwerten auch Insulin-, C-Peptid- und HbA_1-Spiegel zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt.

Alter und relatives Gewicht der Patienten korrelierten nicht mit der HbA_1-Konzentration. Auch geschlechtsspezifische Unterschiede ließen sich nicht nachweisen.

Die Konzentration von HbA_1 korrelierte, berechnet für die gesamte Patientenstichprobe, statistisch signifikant am besten mit der Blutzuckerkonzentration, die 120 Minuten nach dem Beginn eines oGTT gemessen wurde.
Die Korrelationen zur Nüchtern- bzw. zur 60-Minuten-Konzentration des Blutzuckers oder zur Gesamtfläche unter der Blutzuckerkurve - ebenfalls berechnet für die gesamte Patientenstichprobe - waren nicht so eng, jedoch ebenfalls statistisch signifikant.
Auffallend war, daß die Korrelationen, wenn sie nur für Patienten mit eindeutig pathologischer Glucosetoleranz (nach Gutsche et al. bzw. gemäß den Empfehlungen der EASD) berechnet wurden, wesentlich enger waren, während sie für Patienten mit normaler Glucosetoleranz keine und für Patienten im Graubereich ("suspekt") nur in Einzelfällen statistische Signifikanz aufwiesen.
Eine positive, statistisch signifikante Korrelation zwischen der Blutzuckerreaktionsfläche und der HbA_1-Konzentration bestand, wenn der Berechnung die Fläche von 0 bis 180 Minuten zugrunde gelegt wurde, nicht jedoch für die Fläche, berechnet von 0 bis 120 Minuten.

Auch eine statistisch signifikante Korrelation mit Insulin- bzw. C-Peptid-Spiegeln (120-Minuten-Werte sowie Flächen unter den Verlaufskurven)war nicht nachzuweisen.

Nach den Kriterien von Gutsche et al. bzw. der EASD zur Berurteilung der Glucosetoleranz gebildete Untergruppen zeigten zwar eine Zunahme der mittleren HbA_1-Spiegel von Gruppe zu Gruppe, die statistisch letztlich jedoch nicht gesichert werden konnte.

Eine Zunahme der HbA_1-Fraktion unter der während des oGTT stattfinden Blutzuckererhöhung war im Rahmen dieser Untersuchung nicht nachweisbar.

Als Ergebnis kann zusammengefaßt werden:

Die einmalige Bestimmung der HbA_1-Fraktion ist nicht generell geeignet, eine eingeschränkte Glucosetoleranz zu erfassen; der herkömmliche oGTT bietet sich in dieser Hinsicht als die empfindlichere Methode an und kann nicht grundsätzlich durch eine einmalige HbA_1-Bestimmung ersetzt werden.
Die besonders bei Patienten mit eindeutig diabetischer Stoffwechsellage enge Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration und den Parametern des Glucosestoffwechsels zeigt, daß die HbA_1-Bestimmung eine wesentliche Bereicherung bei der Sicherung von primärdiagnostischen Befunden und von Befunden während der Verlaufs- und Therapiekontrolle bei Patienten mit schon bekanntem Diabetes mellitus darstellt.
Die Zuverlässigkeit der Methode kann durch die auch in dieser Studie untersuchte, von zahlreichen anderen Autoren gefundene Beeinflußbarkeit des HbA_1-Spiegels schon durch kurzfristige Änderungen des Blutzuckerspiegels nicht geschmälert werden, sofern eine Reihe verschiedener Faktoren berücksichtigt wird. Daneben scheint eine Erhöhung der Blutzuckerkonzentration, wie sie im Rahmen einer oralen Glucosebelastung auftritt, nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit bei keiner der untersuchten Patientengruppen zu einer merklichen Reaktion des HbA_1-Spiegels zu führen.

6. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

Die Zeitschriftenabkürzungen entsprechen den Angaben im INDEX MEDICUS 22: 1-63, 1981.

1) ABRAHAM, F.C., T.A. HUFF, N.D. COPE, J.B. WILSON, E.D. BRANSOME, and T.H.J. HUISMAN:
Determination of the glycosylated hemoglobins (HbA_1) with a new microcolumn procedure. Suitability of the technique for assessing the clinical management of diabetes mellitus.
Diabetes 27: 931-937, 1978.

2) ALLEN, D.W., W.A. SCHROEDER, and J. BALOG:
Observations on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human hemoglobin: a study of the effects of crystallization and chromatography on the heterogeneity and isoleucine content.
J. Am. Chem. Soc. 80: 1628-1634, 1958.

3) ARNONE, A.:
X-ray diffraction study of binding of 2,3-diphosho-glycerate to human deoxyhaemoglobin.
Nature 237: 146-149, 1972.

4) ARTURSON, G., L. GARBY, M. ROBERT, and B. ZAAR:
Oxygen affinity of whole blood in vivo and under standard conditions in subjects with diabetes mellitus.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 34: 19-22, 1974.

5) BANTING, F.G., C.H. BEST, J.B. COLLIP:
Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus.
Can. Med. Assoc. J. 12: 141-146, 1922.

6) BECCARIA, L., G. CHIUMELLO, E. GIANEZZA, B. LUPPIS, and P.G. RIGHETTI:
Hemoglobin A_{1c} separation by isoelectric focusing.
Am. J. Hematol. 4: 367-374, 1978.

7) BEISSWENGER, P.J. and R.G. SPIRO:
Studies on the human glomerular basement membrane. Composition nature of the carbohydrate units and

chemical changes in diabetes mellitus.
Diabetes 22: 180-193, 1973.

8) BENSOUSSAN, D., S. LEVY-TOLEDANO, P. PASSA, J. CAEN, and J. CAMVIET:
Platelet hyperaggregation and increased plasma level of von Willebrand factor in diabetics with retinopathy.
Diabetologia 11: 307-312, 1975.

9) BERGMEYER, H.U., E. BERNT, F. SCHMIDT und H. STORK:
D-Glucose, Bestimmung mit Hexokinase und Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase.
In: BERGMEYER, H.U. (Hrsg.):
Methoden der enzymatischen Analyse.
Weinheim/Bergstraße: Verlag Chemie 1974, pp 1241-46.

10) BEYER, J., U. KRAUSE, and U. CORDES:
C-peptide: its biogenesis, structure, determination and clinical significance.
Giorn. It. Chim. Cl. 4 (Suppl. I): 9-22, 1979.

11) BLOCK, M.B., M.E. MAKO, D.F. STEINER, and A.H. RUBENSTEIN:
Circulating C-peptide immunoreactivity. Studies in normals and diabetic patients.
Diabetes 21: 1013-1026, 1972.

12) BOLLI, G., P. COMPAGNUCCI, M.G. CARTECHINI, F. SANTEUSANIO, C. CIROTTO, L. SCIONTI, and P. BRUNETTI:
HbA_1 in subjects with abnormal glucose tolerance but normal fasting plasma glucose.
Diabetes 29: 272-277, 1980.

13) BOLLI, G., M.G. CARTECHINI, P. COMPAGNUCCI, F. SANTEUSANIO, M. MASSI-BENEDETTI, G. CALABRESE, A. PUXEDDU, and P. BRUNETTI:
Modification of glycosylated haemoglobin concentration during artificial endocrine pancreas treatment of

diabetes: evidence for a short-term effect on HbA_1 levels.
Diabetologia 18: 125-130, 1980.

14) BOOKCHIN, R.M. and P.M. GALLOP:
Structure of hemoglobin A_{1c}: nature of the N-terminal ß-chain blocking group.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 32: 86-93, 1968.

15) BOTTERMANN, P.:
Rapid fluctuations in glycosylated haemoglobin concentration.
Diabetologia 20: 159, 1981.

16) BROOKS, A.P., J. METCALFE, J.L. DAY, and M.S. EDWARDS:
Iron deficiency and glycosylated haemoglobin A_1.
Lancet 1980 II, 141.

17) BROOKS, A.P., I.M. NAIRN, J.D. BAIRD:
Changes in glycosylated haemoglobin after poor control in insulin-dependent diabetes.
Br. Med. J. 1980 IIa, 707-710.

18) BRUNETTI, P., P. COMPAGNUCCI, M.G. CARTECHINI, G. BOLLI, and F. SANTEUSANIO:
Do HbA_1 rapid changes occur in diabetics?
Diabetes 29 (Suppl. 2): 439, 1980.

19) BUNN, H.F.:
Glycosylated haemoglobins and diabetes mellitus.
Resident and staff physician 1978: 53-57.

20) BUNN, H.F. and R.W. BRIEHL:
The interaction of 2,3-diphosphoglycerate with various human hemoglobins.
J. Clin. Invest. 49: 1088-1095, 1970.

21) BUNN, H.F., B.G. FORGET, and H.M. RANNEY:
Human hemoglobins.
Philadelphia, London, Toronto:
W.B. Saunders Company 1977.

22) BUNN, H.F., K.H. GABBAY, and P.M. GALLOP:
The glycosylation of Hb: Relevance to diabetes mellitus.
Science 200: 21-27, 1978.

23) BUNN, H.F., D.N. HANEY, K.H. GABBAY, and P.M. GALLOP:
Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A_{1c}.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 67: 103-109, 1975.

24) BUNN, H.F., D.N. HANEY, S. KAMIN, K.H. GABBAY, and P.M. GALLOP:
The biosynthesis of human hemoglobin A_{1c}. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo.
J. Clin. Invest. 57: 1652-1659, 1976.

25) CARACHE, S.:
Haemoglobins with altered oxygen affinity.
Clin. Haematol. 3: 357-381, 1974.

26) CLARKE, J., C. GAUVILLE, and J. CANIVET:
HbA_1-levels in subjects with impaired glucose tolerance.
In: 10th Congress of the International Diabetes Federation
Vienna, Austria, September 9-14, 1979.
Amsterdam, Oxford: Excerpta Medica 1979, p 44.

27) CLEGG, M.D. and W.A. SCHROEDER:
A chromatographic study of the minor components of normal adult human hemoglobin including a comparison of hemoglobin from normal and phenylketonuric individuals.
J. Am. Chem. Soc. 81: 6065-6069, 1959.

28) COLE, R.A.:
How a new glucose index can help you control diabetes.
Modern Medicine 47: 72-79, 1979.

29) COLE, R.A., J.S. SOELDNER, P.J. DUNN, and H.F. BUNN:
A rapid method for determination of glycosylated hemoglobins using high pressure liquid chromatography.
Metabolism 27: 289-301, 1978.

30) COLWELL, A.R., SR.:
Relation of small blood vessel complications to treatment of diabetes: a review.
In: SIPERSTEIN, M.D., A.R. COLWELL, SR., and K. MEYER (eds.):
Small blood vessel involvement in diabetes mellitus.
Washington D.C.: American Institute of Biological Sciences 1964, pp 253-262.

31) COMPAGNUCCI, P., M.G. CARTECHINI, G. BOLLI, F. SANTEUSANIO, P. BRUNETTI, and G. CALABRESE:
Rapid variations of HbA_1: relevance to the control of diabetes.
Diabetologia 19: 266, 1980.

32) COOPER, G.R., A. MATHER, A. HAINLINE, and R. ANDRES:
Standardization of the oral glucose tolerance test.
Report of the Committee on Statistics of the American Diabetes Association.
Diabetes 18: 299-307, 1969.

33) DA COSTA, J., R. HESS, J. ENGLAND, and S. PETH:
Measurement of glycosylated hemoglobin: comparison of colorimetric and ion-exchange resin chromatography methods.
Diabetes 29 (Suppl. 2): 273, 1980.

34) DANDONA, P., D. FREEDMAN, and J.F. MOORHEAD:
Glycosylated haemoglobin in chronic renal failure.
Br. Med. J. 1979 I, 1183-1184.

35) DANEMAN, D., E. TSALIKIAN, F. HENGSTENBERG,
D.J. BECKER, and A.L. DRASH:
Glycosylated haemoglobin in children with insulin-dependent diabetes mellitus.
Diabetologia 19: 423-426, 1980.

36) DAVIS, R.E. and D.J. NICOL:
A rapid simplified method for routine measurement of glycosylated hemoglobin.
Lancet 1978 II, 350-351.

37) DAVIS, R.E., J.M. MCDONALD, and L. JARETT:
A high performance liquid chromatography method for hemoglobin A_{1c}.
Diabetes 27: 102-107, 1978.

38) DAVIS, R.E., D.J. NICOL, V.J. MCCANN, and J.S. CALDER:
Glycosylated haemoglobin levels in patients with diabetes mellitus.
Med. J. Aust. 1: 530-532, 1978.

39) DAY, J.F., S.R. THORPE, and J.W. BAYNES:
Nonenzymatically glycosylated albumin: in vitro preparation and isolation from normal human serum.
J. Biol. Chem. 254: 595-597, 1979.

40) DE BOER, M.J., K. MIEDEMA, and A.F. CASPARIE:
Glycosylated hemoglobin in renal failure.
Diabetologia 18: 437-440, 1980.

41) DIPPE, S.E. and G.J. JOGERST:
Hemoglobin A_{1c} - a promising new method for determinig long term blood control in diabetes mellitus.
Ariz. Med. 35 (7): 456-457, 1978.

42) DITZEL, J.:
Oxygen transport impairment in diabetes.
Diabetes 25: 832-838, 1976.

43) DITZEL, J. and E. STANDL:
The problem of tissue oxygenation in diabetes mellitus.
Acta Med. Scand. 578: 49-83, 1975.

44) DITZEL, J. and J.-J. KJAERGAARD:
Haemoglobin A_{1c} concentrations after initial insulin treatment for newly discovered diabetes.
Br. Med. J. 1978 I, 741-742.

45) DITZEL, J., N.V. NIELSEN, and O. BERG:
Haemoglobin A_{1c} and fluorescent angiography in subjects with borderline diabetes.
Diabetologia 14: 228, 1978.

46) DITZEL, J., P.H. FORSHAM, M. LORENZI:
Rapid fluctuations in glycosylated haemoglobin concentration as related to acute changes in blood glucose.
Diabetologia 19: 403-404, 1980.

47) DODS, R.F. and C. BOLMEY:
Glycosylated hemoglobin assay and oral glucose tolerance test compared for detection of diabetes mellitus.
Clin. Chem. 25 (5): 764-768, 1979.

48) DOLHOFER, R. and O.H. WIELAND:
Increased glycosylation of serum albumin in diabetes mellitus.
Diabetes 29: 417-422, 1980.

49) DOLHOFER, R., A. STAEDELE, and O.H. WIELAND:
Clinical and biochemical studies on the significance and formation of hemoglobins A_{1c} and A_{1a+b} in

diabetes mellitus.
Klin. Wochenschr. 55: 945-954, 1977.

50) DUFFY, T., N. PHILLIPS, and F. PELLEGRIN:
Review of glucose tolerance: a problem in methodology.
Am. J. Med. Sci. 265: 117-133, 1973.

51) DUNN, P.J., R.A. COLE, J.S. SOELDNER, and R.E. GLEASON:
Reproducibility of hemoglobin A_{1c} and sensitivity to various degrees of glucose intolerance.
Ann. Intern. Med. 91: 390-396, 1979.

52) DUNN, P.J., R.A. COLE, J.S. SOELDNER, E. KWA, H. FIROOZABADI, D. YOUNGER, and C.A. GRAHAM:
Temporal relationship of glycosylated haemoglobin concentrations to glucose control in diabetics.
Diabetologia 17: 213-220, 1979.

53) ELLENBERG, M.:
Diabetic neuropathy, a consideration of factors in onset.
Ann. Intern. Med. 52: 1067-1075, 1960.

54) FITZGIBBONS, J.F., R.D. KOLER, and R.T. JONES:
Red cell age-related changes of hemoglobins A_{1a+b} and A_{1c} in normal and diabetic subjects.
J. Clin. Invest. 58: 820-824, 1976.

55) FLÜCKIGER, R.:
Struktur, Funktion und Synthese von Hämoglobin A_{1c}.
Diss. Univ. Basel 1978.

56) FLÜCKIGER, R. and K.H. WINTERHALTER:
In vitro synthesis of haemoglobin A_{1c}.
FEBS Lett. 71: 356-360, 1976.

57) FÖRSTER, H.:
Laboratoriumsuntersuchungen bei Diabetes mellitus.

In: MEHNERT, H. und K. SCHÖFFLING (Hrsg.):
Diabetologie in Klinik und Praxis.
Stuttgart, New York: Georg Thieme 1974, pp 73-130.

58) GABBAY, K.H.:
Glycosylated hemoglobin in diabetic control.
N. Engl. J. Med. 295: 443-444, 1976.

59) GABBAY, K.H., J.M. SOSENKO, G.A. BANUCHI,
M.J. MININSOHN, and R. FLÜCKIGER:
Glycosylated hemoglobins: increased glycosylation of
hemoglobin A in diabetic patients.
Diabetes 28: 337-340, 1979.

60) GABBAY, K.H., K. HASTY, R. BRESLOW, C. ELLISON,
H.F. BUNN, and P.M. GALLOP:
Glycosylated hemoglobins and long-term blood glucose-
control in diabetes mellitus.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44: 859-864, 1977.

61) GAIN, TH., U. HENDERKOTT und P. BOTTERMANN:
Ein Routineverfahren zur chromatographischen HbA_1-
Bestimmung mittels Mikrosäulentechnik.
Klin. Wochenschr. 59: 219-228, 1981.

62) GOEBEL, F.-D., CHR. KOLMAR, H. DÖRFLER und P. BORN:
Untersuchungen zur in-vivo-Synthese von Hämoglobin A_1.
In: MEHNERT, H., G. SCHLIERF und K. SCHÖFFLING
(Hrsg.):
Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel.
Abstracts zur 15. Jahrestagung der Deutschen
Diabetes-Gesellschaft; Gießen, 15.-17. Mai 1980.
Stuttgart, New York: Georg Thieme 1980, p 174.

63) GOLDSTEIN, D.E., S.B. PETH, J.D. ENGLAND, R.L. HESS,
and J. DA COSTA:
Effects of acute changes in blood glucose on HbA_{1c}.
Diabetes 29: 623-628, 1980.

64) GONEN, B. and A.H. RUBENSTEIN:
Haemoglobin A_1 and diabetes mellitus.
Diabetologia 15: 1-8, 1978.

65) GONEN, B., A.H. RUBENSTEIN, H. ROCHMAN, S. TANEGA, and D.L. HORWITZ:
Hemoglobin A_1: an indicator of the metabolic control of diabetic patients.
Lancet 1977 II, 734-737.

66) GRAF, R.J. and D. PORTE:
Glycosylated hemoglobin as an index of glycemia independent of plasma insulin.
Diabetes 26: 368, 1977.

67) GRAF, R.J., J.B. HALTER, and D. PORTE:
Glycosylated hemoglobin in normal subjects and subjects with maturity-onset diabetes.
Diabetes 27: 834-839, 1978.

68) GRAF, R.J., H.K. STUMMVOLL, G. SCHERNTHANER, and M.M. MÜLLER:
Glycosylated haemoglobin in renal failure.
Diabetologia 19: 555-556, 1980.

69) GRIES, F.A., M. TOELLER, D. GRÜNKLEE und TH. KOSCHINSKY:
Prognostische Bedeutung des oralen Glucosetoleranztestes.
Th. Wo. 30: 8358-8368, 1980.

70) GUTSCHE, H., K. FICHTE und E. HARTMANN:
Verbessertes Diagnoseverfahren zur Erkennung des Diabetes mellitus.
Klin. Wochenschr. 57: 111-116, 1979.

71) GUTTER, P.J., E.A. PETERSON, and H.A. SOBER:
Chromatography of proteins: III. Human, horse and dog hemoglobins on cation-exchange cellulose.

Arch. Biochem. Biophys. 80: 353-366, 1959.

72) HANEY, D.N. and H.F. BUNN:
The glycosylation of hemoglobin in vivo and in vitro.
Fed. Proc. 35: 1606, 1976.

73) HEDING, L.G.:
Radioimmunological determination of human C-petide in serum.
Diabetologia 11: 541-548, 1975.

74) HEDING, L.G.:
Specific and direct radioimmunoassay for human pro-insulin in serum.
Diabetologia 13: 467-474, 1977.

75) HEDING, L.G., U.D. LARSEN, J. MARKUSSEN, K.H. JØRGENSEN, and O. HALLUND:
Radioimmunoassays for human, pork and ox C-peptides and related substances.
Horm. Metab. Res. Suppl. Vol. 5: 40-44, 1974.

76) HOLMQUIST, W.R. and W.A. SCHROEDER:
A new N-terminal blocking group involving a Schiff base in hemoglobin A_{1c}.
Biochemistry 5: 2489-2503, 1966.

77) HOLMQUIST, W.R. and W.A. SCHROEDER:
The in vitro biosynthesis of hemoglobin A_{1c}.
Biochmemistry 5: 2504-2512, 1966.

78) HORTON, B.F. and T.H.J. HUISMAN:
Studies on the heterogeneity of hemoglobin.
VII: Minor hemoglobin components in haematological diseases.
Br. J. Haematol. 11: 296-304, 1965.

79) HUISMAN, T.H.J. and K.H. PRINS:
Chromatographic behaviour of haemoglobin E.
Nature 177: 840-841, 1956.

80) HUISMAN, T.H.J. and C.A. MEYERING:
Studies on the heterogeneity of hemoglobin.
I: The heterogeneity of different human hemoglobin types in carboxymethyl-cellulose and in Amberlite IRC-50 chromatography: qualitative aspects.
Clin. Chim.Acta 5: 103-123, 1960.

81) HUISMAN, T.H.J. and A.M. DOZY:
Studies on the heterogeneity of hemoglobin.
V: Binding of hemoglobin with oxidized glutathione.
J. Lab. Clin. Med. 60: 302-319, 1962.

82) HUISMAN, T.H.J., E.A. MARTIS, and A. DOZY:
Chromatography of hemoglobin types on carboxymethyl-cellulose.
J. Lab. Clin. Med. 52: 312-327, 1958.

83) IRELAND, J.T., W.S.T. THOMSON, and J. WILLIAMSON:
Diabetes today. A handbook for the clinical team.
Ayelesbury: HM + M Publishers Ltd. 1980.

84) JONES, R.T. and W.A. SCHROEDER:
Chromatography of human hemoglobin. Factors influencing the chromatography and differentiation of similiar hemoglobins.
J. Chromatogr. 10: 421-431, 1963.

85) JUN TZE, W., K. HIRSCH-THOMPSON, and K. LEICHTER:
HbA_{1c} - an indicator of diabetic control.
J. Pediatr. 98: 13-16, 1978.

86) KARAMANOS, B., P. CHRISTACOPOULOS, P., N. ZACHARIOU, and S. KORKOLIS:
Rapid changes of the haemoglobin A_{1c} (HbA_1) fraction following alterations of diabetic control.
Diabetologia 13: 406, 1977.

87) KENNEDY, A.L. and TH. J. MERIMEE:
Glycosylated serum protein and hemoglobin A_1 levels

to measure control of glycemia.
Ann. Intern. Med. 95: 56-58, 1981.

88) KNICK, J., B. KNICK, L. THOMAS und H. HINZE:
Aktuelle Fragen der Diabetes-Diagnostik.
MMW 121: 1645-1648, 1979.

89) KOENIG, R.J. and A. CERAMI:
Synthesis of hemoglobin A_{1c} in normal and diabetic mice: a potential model of basement membrane thickening.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72: 3687-3691, 1975.

90) KOENIG, R.J., D.C. ARAUJO, and A. CERAMI:
Increased hemoglobin A_{1c} in diabetic mice.
Diabetes 25: 832-838, 1976.

91) KOENIG, R.J., S.H. BLOBSTEIN, and A. CERAMI:
Structure of carbohydrate of hemoglobin A_{1c}.
J. Biol. Chem. 252: 2992-2997 , 1977.

92) KOENIG, R.J., C.M. PETERSON, C. KILO, A. CERAMI, and J.R. WILLIAMSON:
Hemoglobin A_{1c} as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes.
Diabetes 25: 230-232, 1976.

93) KOENIG, R.J., C.M. PETERSON, R.T. JONES, C. SAUDEK, M. LEHRMAN, and A. CERAMI:
The correlation of glucose regulation and hemoglobin A_{1c} in diabetes mellitus.
N. Engl. J. Med. 295: 417-420, 1976.

94) KRAMER, C.Y.:
A first course in methods of multivariate analysis.
Blacksburg (Virginia): Polytechnic Institute and State University 1972.

95) KRISHNAMOORTHY, R., G. GACON, and D. LABIE:
Arguments for deamidation in hemoglobin A_{1b}.
INSERM 70: 309-318, 1977.

96) KUNKEL, H.G. and G. WALLENIUS:
New hemoglobin in normal adult blood.
Science 122: 288, 1955.

97) KUZUYA, N.:
Report of the Committee on the Diagnostic Criteria of the Oral Glucose Tolerance Test for Diabetes Mellitus. Recommendations on the evaluation of the oral glucose tolerance test for the diagnosis of diabetes mellitus.
J. Jpn. Diabetic Soc. 13: 1-8 , 1970.

98) KYNOCH, P.A.M. and H. LEHMAN:
Rapid estimation (2 1/2 hours) of glycosylated haemoglobin for routine purposes.
Lancet 1977 II, 16.

99) LANCE, R., N. THIBULT, E. ESCHWEGE, J. SORIA, C. SORIA, and C. THOUBROUTSKY:
Glycosylated hemoglobin concentration and clinitest results in insulin-dependent diabetes.
Lancet 1977 II, 1156-1157.

100) LESLIE, R.D.G., D. A. PYKE, P.N. JOHN, and J.M. WHITE:
Fast glycosylation of haemoglobin.
Lancet 1979 I, 773-774.

101) LEV-RAN, A. and W.P. VAN DER LAAN:
Glycohemoglobin and glucose tolerance.
JAMA 241: 912-914, 1979.

102) LIND, T., H.A. DEGROOT, G. BROWN, and G.A. CHEYNE:
Observations on blood glucose and insulin determination.

Br. Med. J. 1972 III, 320-323.

103) MARKS, H.H., L.P. KRALL, and P. WHITE:
Epidemiology and detection of diabetes.
In: MARBLE, A., P.WHITE, R.F. BRADLEY, et al. (eds.):
Joslin's Diabetes Mellitus.
Philadelphia; Lea & Febiger 1971, pp 10-34.

104) MCCANN, V.J. and R.E. DAVIS:
Glycosylated hemoglobin concentrations in patients with diabetic neuropathy.
Acta diabet. lat. 16: 205-209, 1979.

105) MCDONALD, M.J., M. BLEICHMAN, and H.F. BUNN:
Functional properties of the glycosylated minor components of human adult hemoglobin.
J. Biol. Chem. 254(3): 702-707, 1979.

106) MCDONALD, M.J., R.SHAPIRO, M.BLEICHMAN, J. SOLWAY, and H.F. BUNN:
Glycosylated minor components of human adult hemoglobin.
J. Biol. Chem. 253: 2327-2332, 1978.

107) MEHNERT, H. :
Diabetes mellitus 1980.
Bericht eines Komitees der WHO.
Dtsch. med. Wochenschr. 105: 65-67, 1980

108) MEHNERT, H.:
Glucosetoleranztest
Voraussagewert - Anmerkungen zu einer Empfehlung der WHO.
MMW 122: 1621-1622, 1980.

109) MITCHELL, T.R., D. ANDERSON, and J. SHEEPERD:
Iron deficiency, haemachromatosis, and glycosylated haemoglobins.
Lancet 1980 II, 747.

110) MORGAN, C.R. and A. LAZAROW:
Immunoassay of insulin using a two antibody system.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 110: 29, 1962.

111) MORRISON, M. and J.L. COOK:
Chromatographic fractionation of normal adult oxy-hemoglobin.
Science 122: 920-921, 1955.

112) MOURITS-ANDERSEN, T. und J. DITZEL:
Hämoglobin-A_{1c}-Konzentration bei neu entdecktem Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wochenschr. 106: 266-268, 1981.

113) NIEDERNAU, C. und H. REINAUER:
In vitro und in vivo Untersuchungen über Hämoglobin A_{1c}.
14. Kongreß der Deutschen Diabetesgesellschaft, Freiburg i. Br. 1979, Vortrag Nr. 49.

114) PAULSEN, E.P.:
Hemoglobin A_{1c} in childhood diabetes.
Metabolism 22: 269-271, 1973.

115) PAULSEN, E.P. and M. KOURY:
Hemoglobin A_{1c} levels in insulindependent and independent diabetes mellitus.
Diabetes 25: 890-896, 1976.

116) PERILLE, P.E., J.P. NOLAN, and S.C. FINCH:
Studies of the resistance to infection in diabetes mellitus. Local exsudative cellular response.
J. Lab. Clin. Med. 59: 1008-1015, 1962.

117) PETERSON, C.M. and R.L. JONES:
Minor hemoglobins, diabetic "control" and diseases of postsynthetic protein modification.
Ann. Intern. Med. 87: 489-491, 1977.

118) PIRAT, J.:
Diabetic neuropathy -
a metabolic or vascular disease.
Diabetes 14: 1-9, 1965.

119) RAHBAR, S.:
An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics.
Clin. Chim. Acta 22: 296-298, 1968.

120) RAHBAR, S., O. BLUMENFELD, and H.M. RANNEY:
Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 36: 838-843, 1969.

121) REYNOLDS, C. and D.B. ORCHARD:
The oral glucose tolerance test revisited and revised.
Can. Med. Assoc. J. 116: 1223-1224, 1977.

122) RUSHFORTH, N.B., M. MILLER, and P.H. BENNETT:
Fasting and two-hour post-load glucose levels for the diagnosis of diabetes.
Diabetologia 16: 373-379, 1979.

123) SACHS, L.:
Angewandte Statistik:
Statistische Methoden und ihre Anwendungen.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1978.

124) SACHSE, G., U. KOCH, H. LAUBE, E. MÄUSER und K. FEDERLIN:
HbA_{1a-c}, C-Peptid, Serum-Insulin und Blutzuckerverhalten bei Diabetikern sowie während und nach oGTT bei subklinischem Diabetes mellitus.
14. Kongreß der Deutschen Diabetesgesellschaft, Freiburg i. Br. 1979, Vortrag Nr. 58.

125) SADDI, R., H. WAJCMAN, E. ESCHWEGE, R. LEVY, and A. DUCHATEAU:

Glycosylated haemoglobin in patients on venesection therapy for haemochromatosis.
Lancet 1980 II, 141-142.

126) SAIBENE, V., L. BREMBILLA, A. BERTOLETTI, and G. POZZA:
Combined oGTT and glycosylated haemoglobins detection for carbohydrate intolerance diagnosis.
Diabetologia 14: 267, 1978.

127) SANELLA, J.J.:
Glycosylated hemoglobin: a new approach to diabetes control.
J. Tenn. Med. Assoc. 71 (4): 285-287, 1978.

128) SANTIAGO, J.V., J.E. DAVIS, and F. FISHER:
Hemoglobin A_{1c} levels in a diabetes detection program.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 47: 578-580, 1978.

129) SCHAUDER, P. und W. HINTZ:
Bestimmung glykosylierter Hämoglobine mit dem "Fast Hemoglobin Test System". Methodische Aspekte.
Dtsch. Med. Wochenschr. 106: 262-266, 1981.

130) SCHNEK, A.G. and W.A. SCHROEDER:
The relation between the minor components of whole normal human adult hemoglobin as isolated by chromatography and starch block electrophoresis.
J. Am. Chem. Soc. 83: 1472-1478, 1961.

131) SCHOOS, R., S. SCHOOS-BARBETTE, and C. LAMBOTTE:
Dosage of hemoglobin A_{1c} by isoelectrofocusing.
Clin. Chim. Acta 86: 61-65, 1978.

132) SCHROETER, W., E. JENTSCH, E. STUMPF, R. KUBEL, E. TURNER-HECKMANN, and M. GAHR:
Glycosylated hemoglobins and their relation to the control of juvenile diabetes mellitus.

Helv. Paediatr. Acta 33: 535.542, 1978.

133) SCHWARTZ, H.C., K.C. KING, A.L. SCHWARTZ, D. EDMUNDS, and R. SCHWARTZ:
Effects on pregnancy on hemoglobin A_{1c} in normals, gestational diabetic and diabetic women.
Diabetes 25: 1118-1121, 1976.

134) SHERWIN, R.S.:
Limitations of the oral glucose tolerance test in diagnosis of early diabetes.
Primary Care 4: 255-266, 1977.

135) SIPERSTEIN, M.D.:
The glucose tolerance test: a pitfall in the diagnosis of diabetes mellitus.
Adv. Intern. Med. 20: 297-323, 1975.

136) SLUITER, W.J., L.H. VAN ESSEN, W.D. REITSMA, and H. DOORENBOS:
Glycosylated haemoglobin and iron deficiency.
Lancet 1980 II, 531-532.

137) SOELDNER, J.S. and D. SLONE:
Critical variables in the RIA of serum insulin using the double antibody technique.
Diabetes 14: 771-779, 1965.

138) SONNENBERG, G.E., U. EICHHOLZ, C. BROERMANN, and M. BERGER:
Short-term response of HbA_1 to glucose levels in vitro: dependence on the assay method employed.
Diabetologia 19: 316, 1980.

139) SPICER, K.M., R.C. ALLEN, and M.G. BUSE:
A simplified assay of hemoglobin A_{1c} in diabetic patients by use of isoelectric focusing and quantitative microdensiometry.
Diabetes 27: 384-388, 1978.

140) SPIRO, R.G.:
Search for a biochemical basis of diabetic microangiopathy.
Diabetologia 12: 1-14, 1976

141) STANTON, K.G. and R.E. DAVIS:
The relationship between the control of diabetes mellitus and circulating glycosylated haemoglobin A_I.
Aust. N.Z. J. Med. 8: 400-404, 1978.

142) STEVENS, V.J., H. VLASSARA, A. ABATI, and A. CERAMI:
Nonenzymatic glycosylation of hemoglobin.
J. Biol. Chem. 252: 2298-3002, 1977.

143) SVENDSEN, P.AA., J.S. CHRISTIANSEN, U. SØEGAARD, B.S. WELINDER, and J. NERUP:
Rapid changes in chromatographically determined haemoglobin A_{1c} induced by short-term changes in glucose concentration.
Diabetologia 19: 130-136, 1980.

144) TAMAGNA, E. and D. KUMAR:
Value of glycosylated hemoglobin in the diagnosis of diabetes mellitus.
Diabetes 29 (Suppl. 2): 266, 1980

145) TATTERSALL, R.B., D.A. PYKE, H.M. RANNEY, and S.M. BRUCKHEIMER:
Hemoglobin components in diabetes mellitus: studies in identical twins.
N.Engl. J. Med. 293: 1171-1173, 1975.

146) TRIVELLI, L.A., H.M. RANNEY, and H.T. LAI:
Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus.
N. Engl. J. Med. 284: 353-357, 1971.

147) UNGER, R.H.:
The standard two-hour oral glucose tolerance test

in the diagnosis of diabetes mellitus in subjects without fasting hyperglycaemia.
Ann. Intern. Med. 47: 1138-1153, 1957.

148) VLACHOSTA, F., R. KOENIG, G.F. CAHILL, and J.S. SOELDNER:
Evidence of reversibility of hemoglobin (Hb) A_{1c}.
Diabetes 29 (Suppl. 2): 85, 1980.

149) WELCH, S.G. and B.J. BOUCHER:
A rapid micro-scale method for the measurement of haemoglobin $A_{1(a+b+c)}$.
Diabetologia 14: 209-211, 1978.

150) WEST, K.M.:
Substantial differences in the diagnostic criteria used by diabetes experts.
Diabetes 24: 641-644, 1975.

151) WETTRE, S., H. ARNQUIST, G. CEDERBLAD, and G. HERMANSSON:
Rate of decrease of glycosylated haemoglobin after improved glucose control.
Diabetologia 19: 324, 1980.

152) WIDNESS, J.A., T.I. ROGLER-BROWN, K.L. MCCORMICK, K.S. PETZOLD, J.B. SUSA, H.C. SCHWARTZ, and R. SCHWARTZ:
Rapid fluctuations in glycohemoglobin (hemoglobin A_1) related to acute changes in glucose.
J. Lab. Clin. Med. 95: 386-394, 1980.

153) WINTERHALTER, K.H. and B. GLATTHAAR:
Chromatographic separation of HbA_{1c}.
Ser. Haematol. 4 (3): 84-96, 1971.

154) YALOW, R.S. and S.A. BERSON:
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man.
J. Clin. Invest. 39: 1157-1175, 1960.

7. A n h a n g

Datenerhebungsbogen und Bildteil (Abb. 27 - 49)

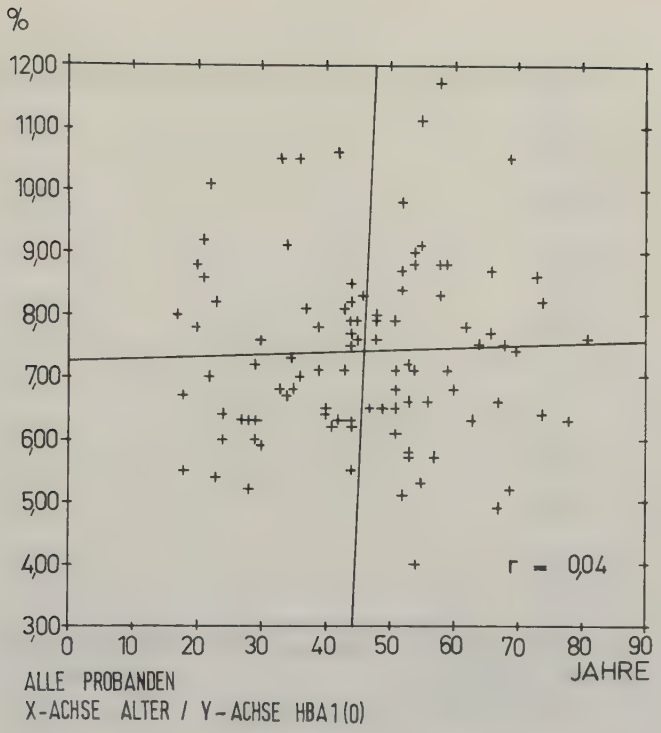


Abb. 27 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und dem Alter der Patienten, angegeben für die gesamte Patientenstichprobe (n = 100, r = 0,04, n.s.)

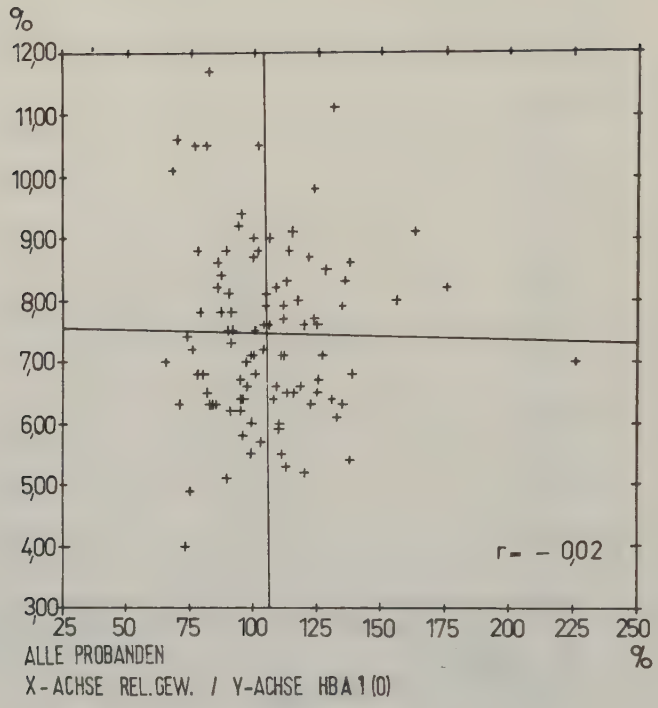


Abb. 28 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und dem relativen Gewicht der Patienten, angegeben für die gesamte Patientenstichprobe
(n = 100, r = -0,02, n.s.)

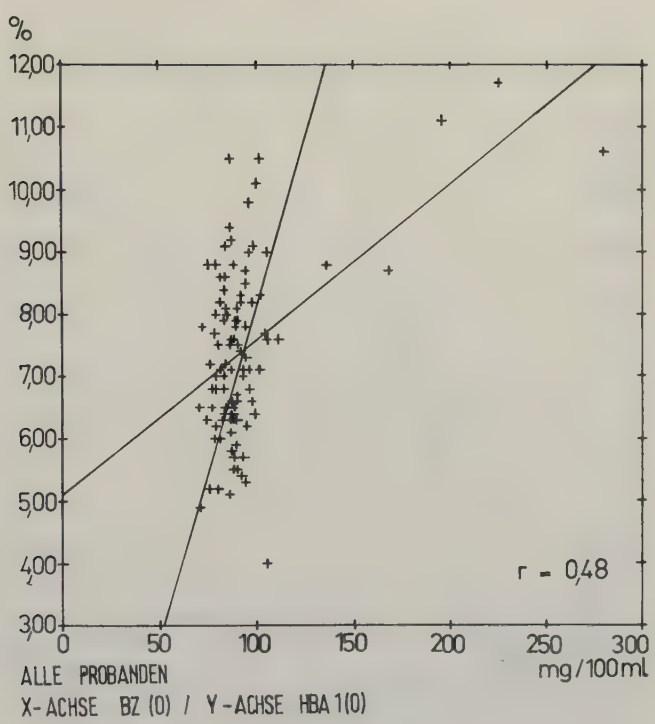


Abb. 29 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und dem NBZ der Patienten, angegeben für die gesamte Patientenstichprobe ($n = 103$, $r = 0{,}48$, $p < 0{,}05$)

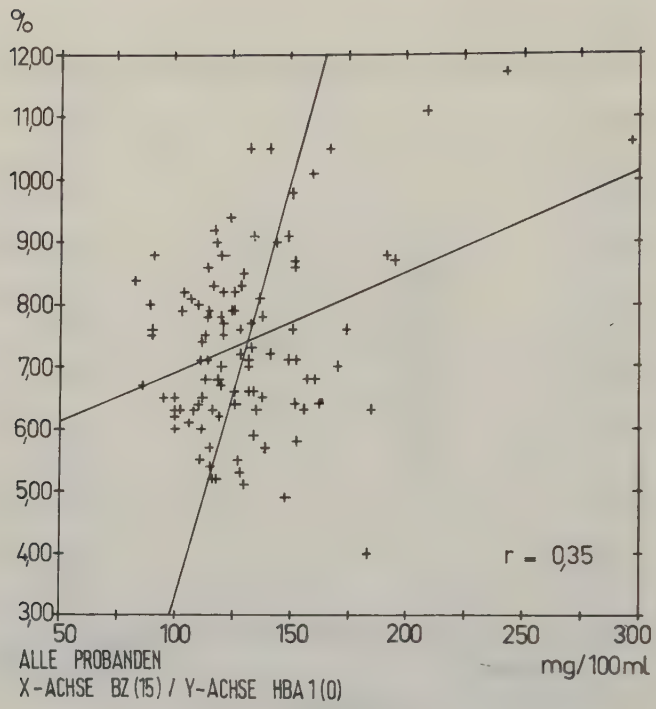


Abb. 30 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und der BZ-Konzentration, die 15 Minuten nach Beginn eines oGTT ermittelt wurde, angegeben für die gesamte Patientenstichprobe
($n = 103$, $r = 0,35$, $p < 0,05$)

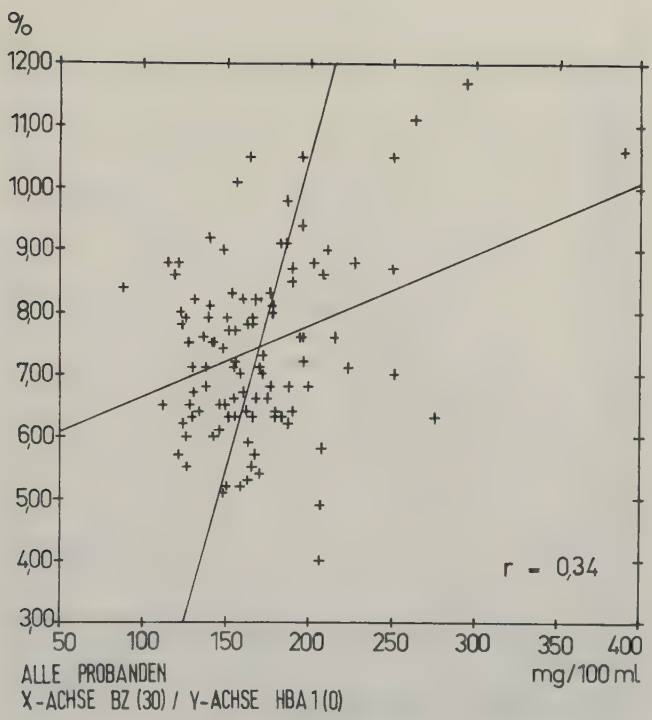


Abb. 31 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und der BZ-Konzentration, die 30 Minuten nach Beginn eines oGTT ermittelt wurde, angegeben für die gesamte Patientenstichprobe
($n = 103$, $r = 0,34$, $p < 0,05$)

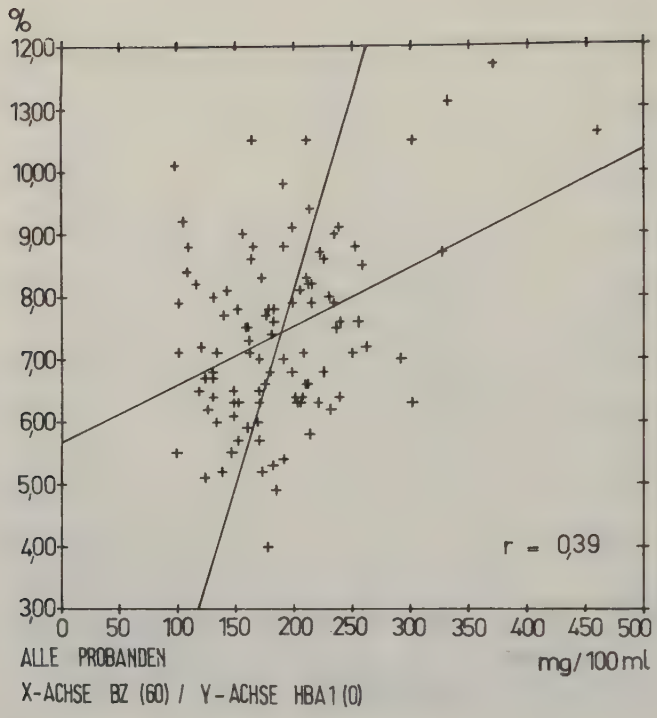


Abb. 32 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und der BZ-Konzentration, die 60 Minuten nach Beginn eines oGTT ermittelt wurde, angegeben für die gesamte Patientenstichprobe
(n = 103. r = 0,39, $p < 0,05$)

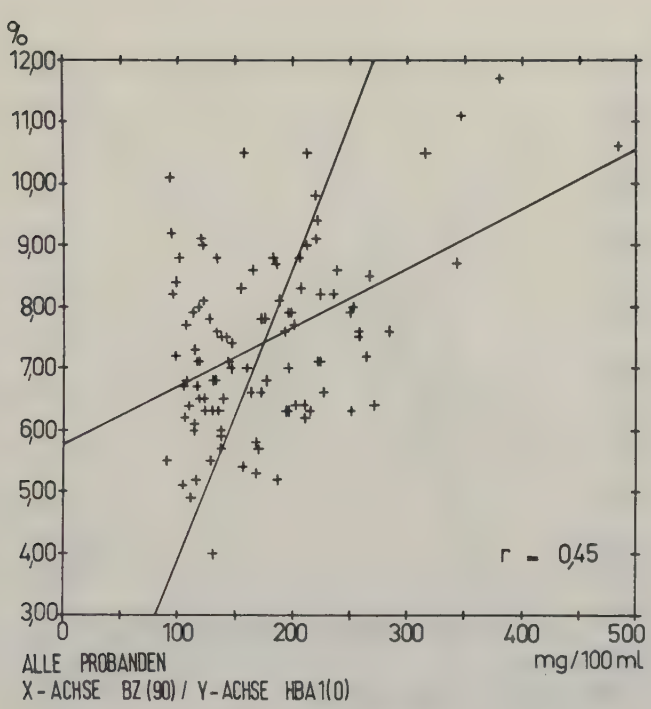


Abb. 33 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und der BZ-Konzentration, die 90 Minuten nach Beginn eines oGTT ermittelt wurde, angegeben für die gesamte Patientenstichprobe
($n = 103$, $r = 0,45$, $p < 0,05$)

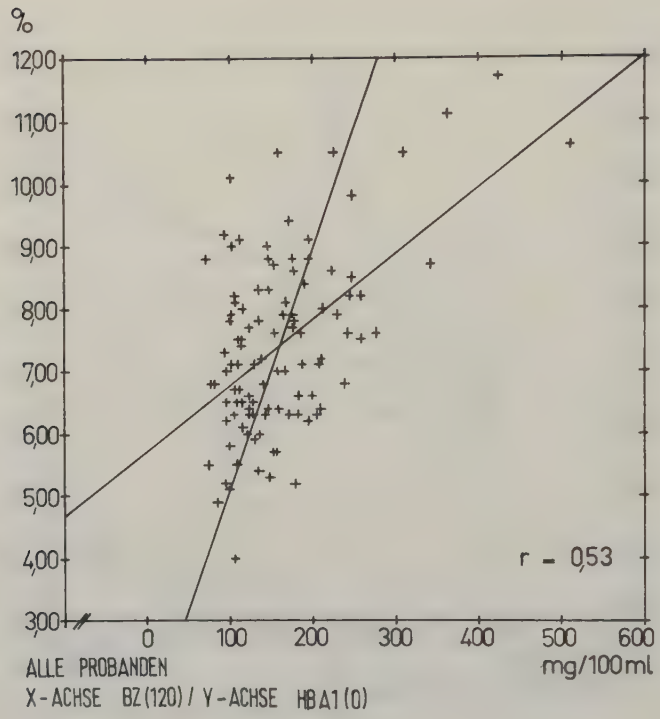


Abb. 34 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und der BZ-Konzentration, die 120 Minuten nach Beginn eines oGTT ermittelt wurde, angegeben für die gesamte Patientenstichprobe
($n = 103$, $r = 0,53$, $p < 0,05$)

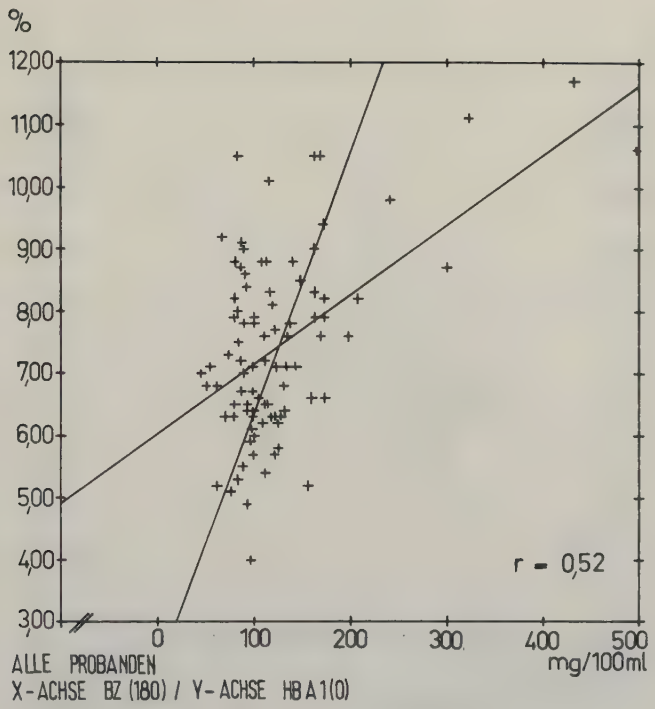


Abb. 35 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und der BZ-Konzentration, die 180 Minuten nach Beginn eines oGTT ermittelt wurde, angegeben für die gesamte Patientenstichprobe
(n = 91. r = 0,52, $p < 0,05$)

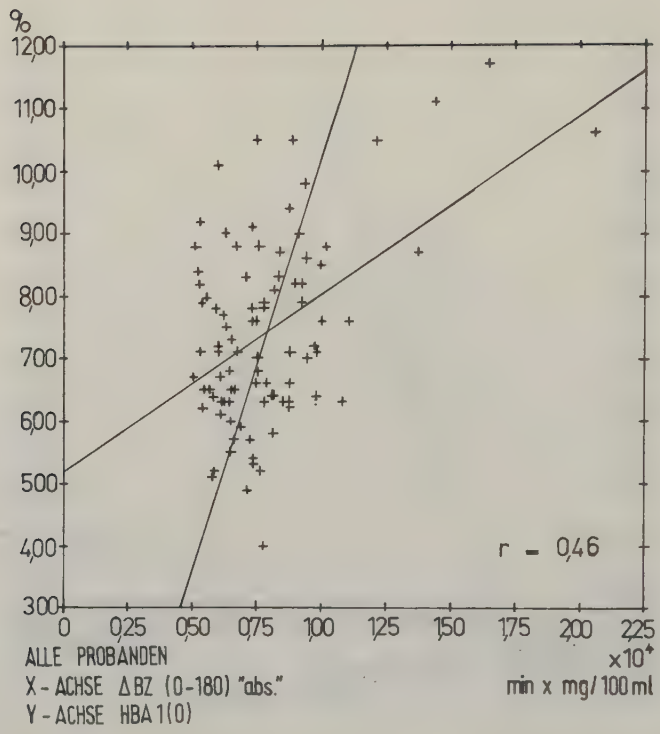


Abb. 36 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und der Gesamtfläche unter der BZ-Kurve von 0 - 180 Minuten, angegeben für die gesamte Patientenstichprobe ($n = 91$, $r = 0,46$, $p < 0,05$)

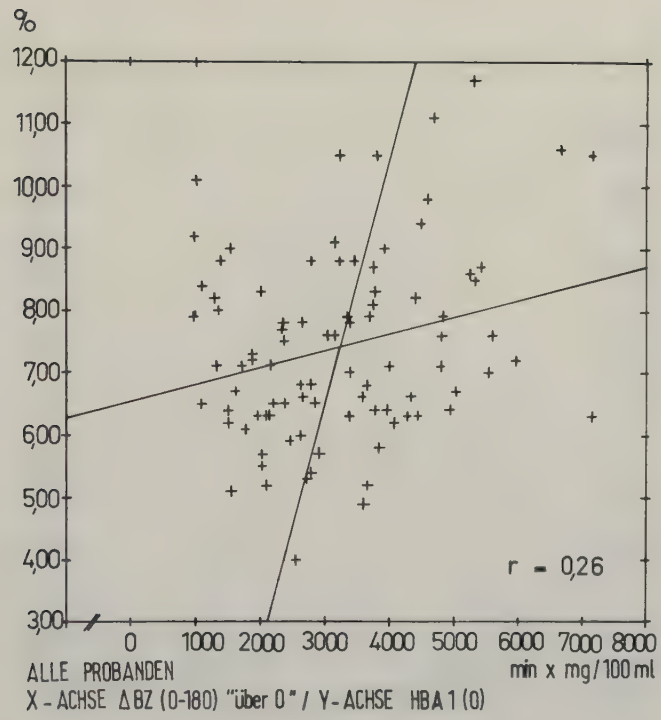


Abb. 37 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und der BZ-Reaktionsfläche von 0 - 180 Minuten, angegeben für die gesamte Patientenstichprobe
($n = 91$, $r = 0,26$, $p < 0,05$)

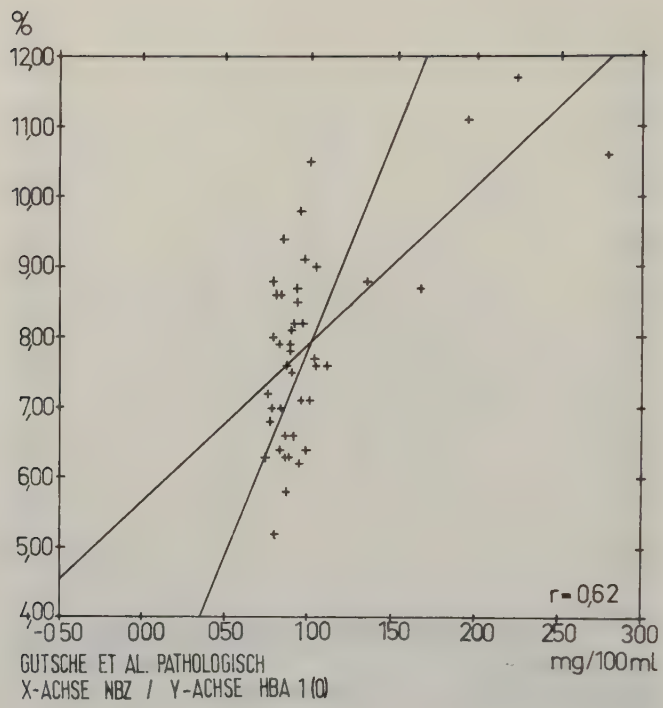


Abb. 38 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und dem NBZ der Patienten, angegeben für Patienten mit pathologischer Glucosetoleranz (Kriterien nach Gutsche et al.) ($n = 45$, $r = 0,62$, $p < 0,05$)

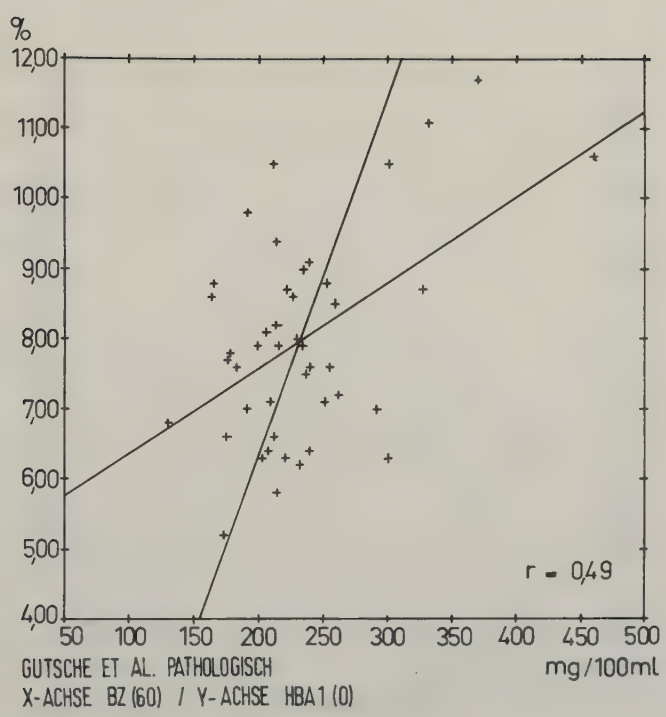


Abb. 39 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und der BZ-Konzentration, die 60 Minuten nach Beginn eines oGTT ermittelt wurde, angegeben für Patienten mit pathologischer Glucosetoleranz (Kriterien nach Gutsche et al.)
($n = 45$, $r = 0{,}49$, $p < 0{,}05$)

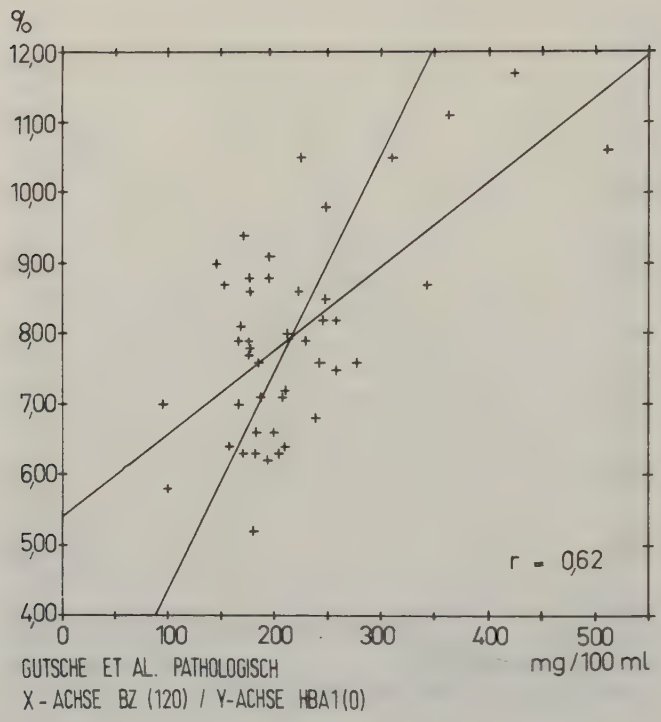


Abb. 40 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und der BZ-Konzentration, die 120 Minuten nach Beginn eines oGTT ermittelt wurde, angegeben für Patienten mit pathologischer Glucosetoleranz (Kriterien nach Gutsche et al.)
($n = 45$, $r = 0{,}62$, $p < 0{,}05$)

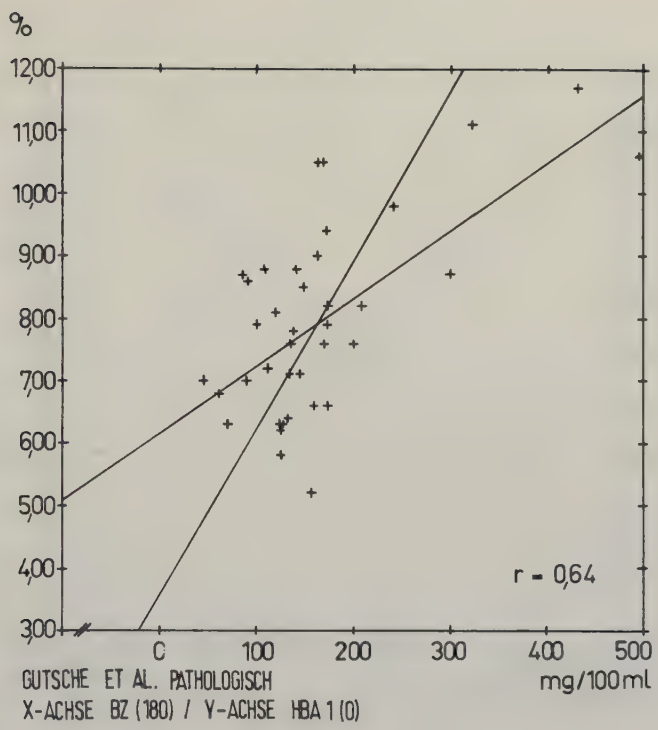


Abb. 41 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und der BZ-Konzentration, die 180 Minuten nach Beginn eines oGTT ermittelt wurde, angegeben für Patienten mit pathologischer Glucosetoleranz (Kriterien nach Gutsche et al.)
($n = 40$, $r = 0,64$, $p < 0,05$)

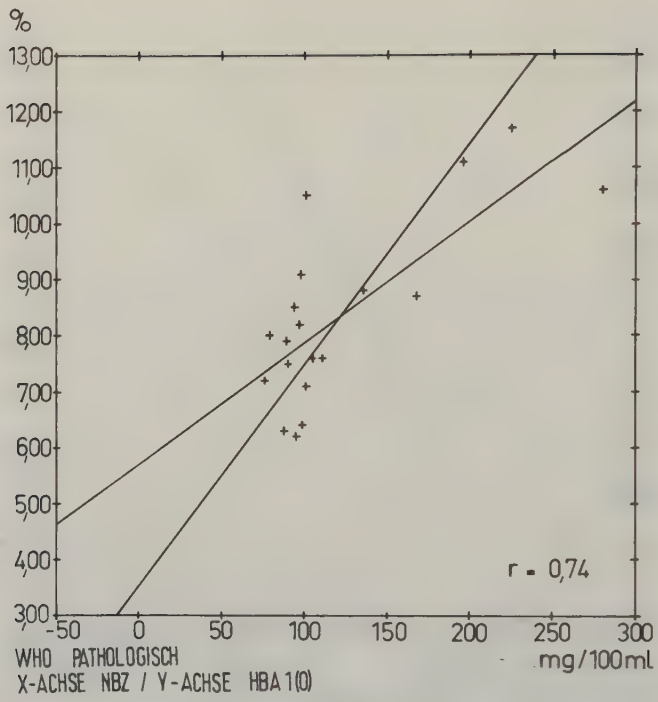


Abb. 42 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und dem NBZ der Patienten, angegeben für Patienten mit pathologischer Glucosetoleranz (Kriterien der EASD)
($n = 19$, $r = 0,74$, $p < 0,05$)

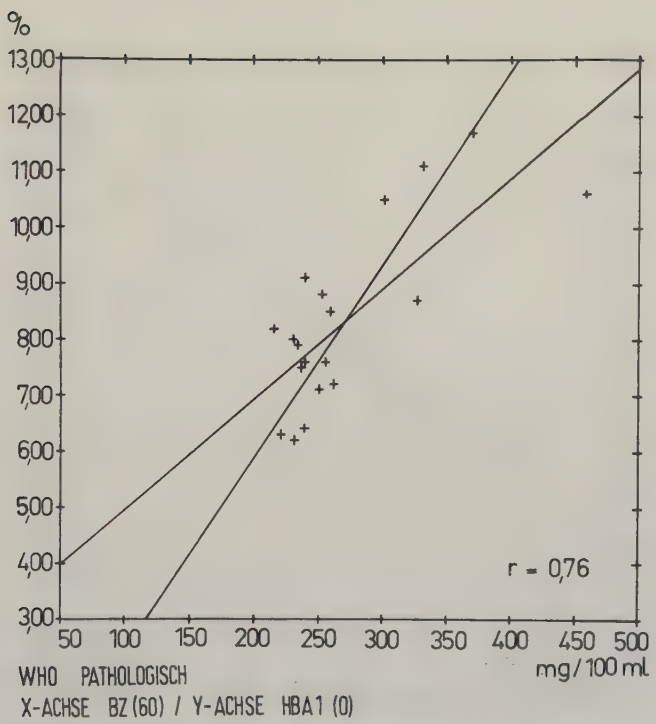


Abb. 43 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und der BZ-Konzentration, die 60 Minuten nach Beginn eines oGTT ermittelt wurde, angegeben für Patienten mit pathologischer Glucosetoleranz (Kriterien der EASD)
($n = 19$, $r = 0{,}76$, $p < 0{,}05$)

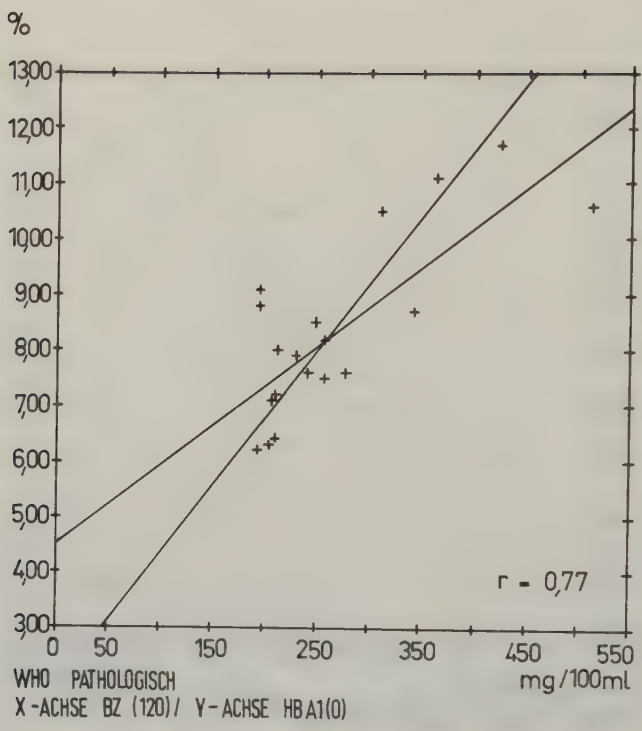


Abb. 44 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und der BZ-Konzentration, die 120 Minuten nach Beginn eines oGTT ermittelt wurde, angegeben für Patienten mit pathologischer Glucosetoleranz (Kriterien der EASD)
($n = 19$, $r = 0,77$, $p < 0,05$)

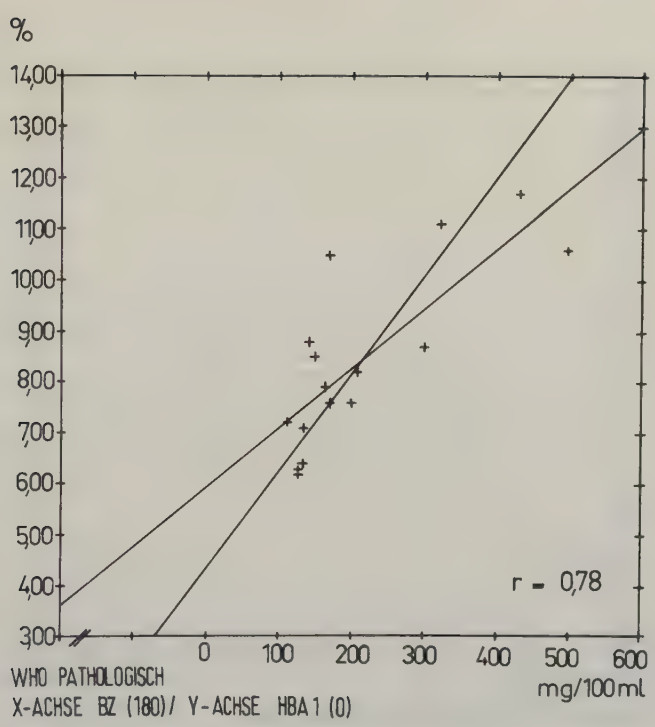


Abb. 45 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und der BZ-Konzentration, die 180 Minuten nach Beginn eines oGTT ermittelt wurde, angegeben für Patienten mit pathologischer Glucosetoleranz (Kriterien der EASD)
($n = 16$, $r = 0,78$, $p < 0,05$)

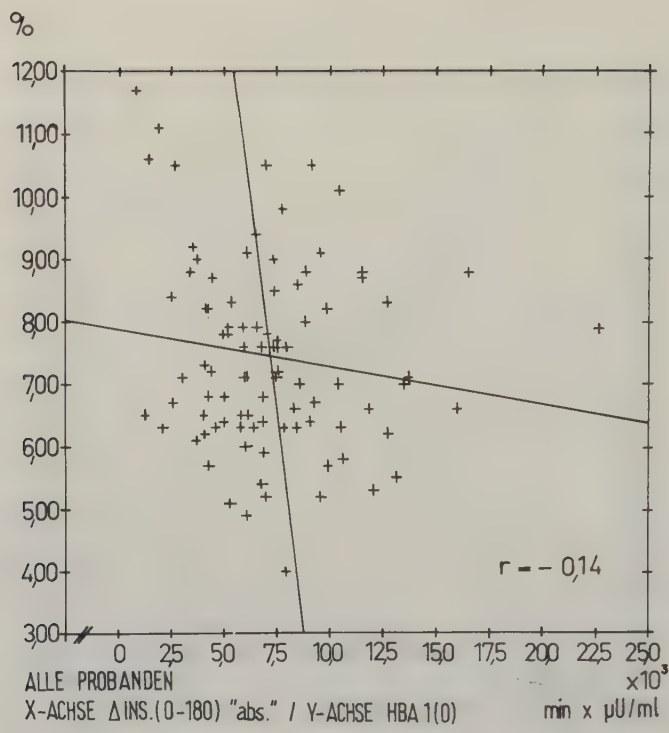


Abb. 46 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und der Gesamtfläche unter der Insulin-Verlaufskurve während eines oGTT von 0 - 180 Minuten, angegeben für die gesamte Patientenstichprobe (n = 90, r = -0,14, n.s.)

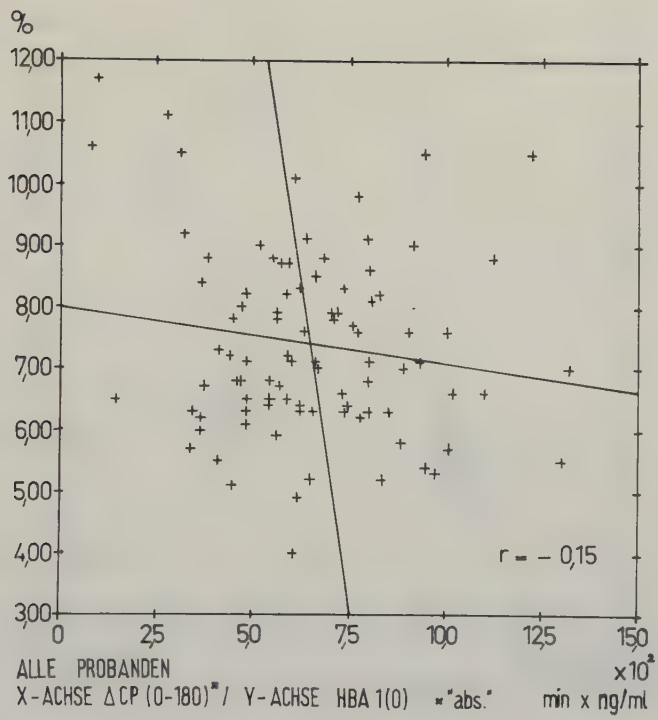


Abb. 47 Korrelation zwischen der HbA_1-Konzentration im Nüchternzustand und der Gesamtfläche unter der C-Peptid-Verlaufskurve während eines oGTT von 0 - 180 Minuten, angegeben für die gesamte Patientenstichprobe (n = 92, r = -0,15, n.s.)

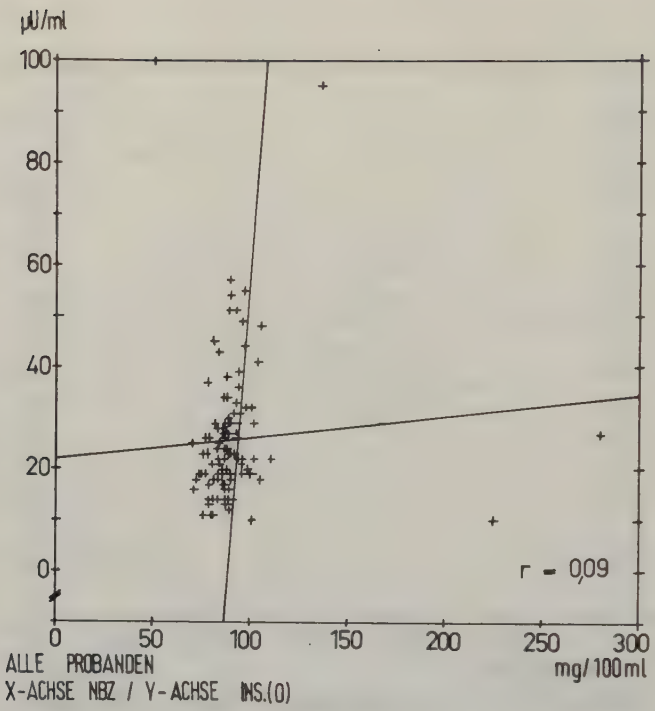


Abb. 48 Korrelation zwischen dem NBZ und dem basalen Insulinspiegel, angegeben für die gesamte Patientenstichprobe (n = 103, r = 0,09, n.s.)

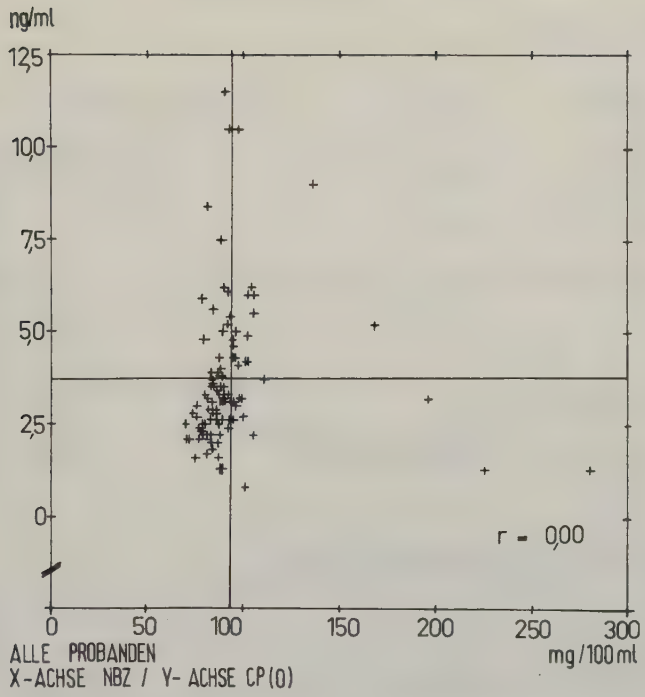


Abb. 49 Korrelation zwischen dem NBZ und dem basalen C-Peptid-Spiegel, angegeben für die gesamte Patientenstichprobe (n = 103, r = 0,00, n.s.)

Allgemeine Daten

Name, Vorname

Geburtsdatum

Patienten-Nr.

Kartenart

Geschlecht (männlich = 1, weiblich = 2)

Alter

Körpergröße in cm

Körpergewicht in kg

Relatives Gewicht nach Broca in %

Klassifikation der Glucosetoleranz
(normal = 1, suspekt = 2, pathologisch = 3)

a) nach Gutsche et al.

b) gemäß den Empfehlungen der EASD

Klinisch-chemische Variablen

Blutzuckerspiegel in mg/100 ml

zum Zeitpunkt " 0 min"

" 15 min"

" 30 min"

" 60 min"

" 90 min"

"120 min"

"180 min"

Insulin - Spiegel in uU/ml

zum Zeitpunkt " 0 min"			
" 15 min"			
" 30 min"			
" 45 min"			
" 60 min"			
" 90 min"			
"120 min"			
"180 min"			

C-Peptid- Spiegel in ng/ml

zum Zeitpunkt " 0 min"			
" 15 min"			
" 30 min"			
" 45 min"			
" 60 min"			
" 90 min"			
"120 min"			
"180 min"			

HbA_{1a+b+c}-Spiegel in %

zum Zeitpunkt " 0 min"			
" 30 min"			
" 60 min"			
" 90 min"			
"120 min"			
"180 min"			

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. D. Luft, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Themas sowie für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

In besonderer Weise danke ich auch Frau Dr. K. Krönert für ihre Mithilfe bei der Durchführung der oralen Glucosetoleranz-Teste, bei der Auswahl der Literatur sowie bei der Durchsicht des Manuskripts.

Fräulein E. Metzinger (Labor Dr. P.H. Müller, Diplombiochemiker) habe ich für die Bestimmung der Insulin- und C-Peptid-Werte zu danken, Herrn Professor Dr. R.-M. Schmülling für die Überlassung von Computerprogrammen.

Lebenslauf

Am 05.11.1957 wurde ich, Esther-Isolde Götz geb. Krapf, als drittes Kind der Eheleute Ewald Krapf und Hildegard Krapf geb. Schorr, in Esslingen am Neckar geboren.
Am 10.09.1982 wurde ich mit cand. med. Rudolf Götz getraut.

1964 - 1967	Besuch der Grundschule Altbach
1967 - 1976	Besuch des Gymnasiums Plochingen
19.06.1976	Reifeprüfung am Gymnasium Plochingen
Okt. 1976	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Hohenheim in Stuttgart-Hohenheim
Okt. 1977	Immatrikulation an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
25.08.1978	Ärztliche Vorprüfung an der Universität Tübingen
20.03.1980	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Universität Tübingen
20.08.1982	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Universität Tübingen
17.10.1983	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Universität Tübingen
26.10.1983	Approbation als Arzt